Tierexperimentelle Untersuchungen zur teratogenen Wirkung von Daraprim, Durenat und Erycin an Ratten vom Stamm B D I

INAUGURALDISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde der

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT

DER UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

vorgelegt von

Günther Friedrich Finkbeiner

Saarbrücken

1974

Aus der Frauenklinik der Universität des Saarlandes
Direktor: Prof. Dr. med. H. Limburg

Tierexperimentelle Untersuchungen zur teratogenen Wirkung von Daraprim, Durenat und Erycin an Ratten vom Stamm B D I

I N A U G U R A L D I S S E R T A T I O N
zur Erlangung der Doktorwürde der
HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

1974

vorgelegt von

Günther Friedrich Finkbeiner

geboren am 12. April 1939 in Dortmund

Dekan: Prof. Dr. med. G.A. Jutzler

Referenten: Prof. Dr. med. S.A. Tranekjer
Prof. Dr. med. K. Pfleger

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Die mündliche Prüfung wurde am 2. 7. 74 abgelegt.

Meinen Eltern

und

allen meinen Lehrern

in Dankbarkeit gewidmet

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41542725_0031

Gliederung

		Seite
A)	Einleitung	3
B)	Teratogenese	7
	I) Angeborene Fehlbildung	7
	1) Definition	
	2) Ätiologie	
	3) Grundzüge der pränatalen Entwicklung	
	II) Endogene Faktoren (Gametopathien)	1o
	III) Exogene Faktoren (Kyematopathien) Formen der pränatalen Fehlentwicklung und Histopathologie	14
	IV) Klassifizierung der Schäden	19
	V) Ursachen der exogen bedingten pränatalen Schäden	21
	1) Bedeutung der Placenta	
	2) Infektiöse Noxen	
	3) Physikalisch-chemische Noxen	
	4) medikamentöse Noxen als Spezialfall der physikalisch-chemischen Teratogenese	
C)	Toxoplasmose	29
	I) Geschichte	29
	II) Erreger und Übertragung	29
	III) Symptomatologie	31
	IV) Diagnostik	33

Seite

V) Therapie 35

1) Daraprim

2) Durenat

3) Erycin

D) Tierexperimentelle Untersuchung 45

I) Grundlagen tierexperimenteller Untersuchung 45

II) Die Laboratoriumsratte 48

III) Versuchsanordnung 49

1) Allgemeine Versuchsplanung und Definition der Tierstämme

2) Fütterung und Haltung

3) Medikamentöse Behandlung

IV) Darstellung sämtlicher Versuche 54

V) Zusammenfassende Betrachtung und Diskussion der Versuchsergebnisse 91

E) Zusammenfassung und abschließende Beurteilung 107

F) Literaturverzeichnis 111

A. Einleitung

Die Vulnerabilität des Organismus ist gerade in der intrauterinen Entwicklungsphase - offenbar in bestimmten Zeitabschnitten starker Zellteilung - recht groß. Erscheinungsformen der Mißbildung sind medizinhistorisch kein Novum, haben aber durch die zunehmende Häufigkeit seit dem letzten Jahrhundert eine dramatische Aktualität erfahren.

Die Wurzeln der Teratologie liegen in den griechischen Beschreibungen der koischen und knidischen Schule (" De genitura "), bei H i p p o k r a t e s (" De articulis "), und A r i s t o t e l e s (" De generatione animalium "). Der Versuch einer pathogenetischen Deutung für diese Terata geht vom intrauterinen Raummangel, Krankheit, Trauma oder auch von der Störung des Samens bis zur Vermischung beider Theorien in der hellenistischen Medizin (G a l e n). Von dem später in der Renaissance von viel Fabelgut und Kuriositäten umrankten medizinischen Versuch zur Klärung der Kausalität und einer Klassifizierung bei A m b r o i s e P a r é (" Des monstres et prodiges ", 16. - 17. Jahrh.) und anderer war noch ein weiter Weg bis zur modernen Embryologie (96). Aber die Beobachtungen hatten sich gehäuft und neben rein kausaltheoretischen Überlegungen wächst zunehmend die Frage der Prävention und Rehabilitation.

1939 hatte C o r n e l i a v a n B e e k pathologisch-anatomische Veränderungen bei Kindern mit diabetogener Fetalkrankheit beschrieben (125). 1941 beobachtete G r e g g eine Häu-

fung von Mißbildungen nach Rötelerkrankung der Mütter (77). Danach wurden auch Störungen in der Embryonalentwicklung bei mütterlicher Infektion mit Poliomyelitis, Mumps, Masern, Varicellen und Hepatitis-Virus bekannt (52, 77, 143). In letzter Zeit wurden zunehmend medikamentös-chemische Noxen beobachtet. Hatte man bislang die menschliche Frucht hinter der "Placenta-Barriere" sicher geglaubt, so ließ die aufkommende Pränatal Toxikologie neue schädigende Momente erkennen (76). Im Rahmen der Mißbildungsforschung kam es zu einer Wandlung von mechanisch-physikalischen Gesichtspunkten um die Jahrhundertwende zur Betonung des endogen-hereditären Geschehens in den 3o-iger Jahren und den heute diskutierten exogen-peristatischen Einwirkungen (147).

Inwieweit rein genetische oder peristatische, teratogene Faktoren, evtl. sogar eine Interferrenz beider das Kollektiv der Mißbildungen verursachen, ist noch nicht klar. Nach einigen Autoren sollen peristatische Faktoren nicht nur die absolute Ursache im Bereich der exogen bedingten Schäden darstellen, sondern durch Schwellenwertänderung den Weg für genetisch bedingte Mißbildungen schaffen (146). Nach N e e l entstehen neben je 1o% aller angeborenen Entwicklungsstörungen durch Chromosenenaberationen oder Viren und 2o% durch einfach mendelnde Erbfaktoren, noch 6o% durch genetische und exogene Einflüße (21, 73). Dieser recht große Anteil verdient das Interesse besonders unter dem Gesichtspunkt der medikamentösen Teratogenese.

Im Fall der Toxoplasmose entsteht eine weitere Problematik: Während man sie medikamentös zu behandeln und damit die Folgen

für die Frucht auszuschalten sucht, wäre es ja möglich, daß man eben mit dieser Maßnahme andere Schäden am entstehenden Organismus setzt.

Die Toxoplasmose ist als fruchtschädigende Erkrankung der Mutter bekannt; es kommt hierbei zu Fetopathien mit Chorioretinitis, cerebralen Schäden und auch Totgeburten. Bei einer Vielzahl therapeutischer Varianten dieser Erkrankung fällt die häufige Kombination von 2,4 - Diaminopyrimidin (Daraprim) mit einem Sulfonamid auf (88). Der diaplacentare Übertritt der Sulfonamide ist gesichert (73, 129), der des Diaminopyrimidins wahrscheinlich. Im Anschluß an eine Veröffentlichung im L a n c e t (1o) über Mißbildungen durch die Sulfadimethoxypyrimidinkomponente eines englischen Präparates waren im speziellen embryotoxischen Rattenversuch mit dem ähnlich lautenden Präparat Sulfamethoxypyrimidin keine signifikanten teratogenen Effekte nachgewiesen worden (6). Von anderen Autoren wird eine Überprüfung des Diaminopyrimidins vor Anwendung während der Schwangerschaft gefordert (R i e g e r, T h a l h a m m e r, K r ä u b i g), da es als sehr toxisch bekannt ist und auf Grund seiner Verwandtschaft zu den Folsäureantagonisten den Cytostatica zugerechnet werden kann (88).

Zur Erkennung der resultierenden Schäden und einer möglichen Korrelation zu bestimmten auslösenden Faktoren ist eine offensichtliche Häufung von ähnlichen Fällen nach gleicher Noxe Voraussetzung (89). Hier vermittelt die retrospektive Statistik klinisch-praktischer Erfahrung ein weitaus weniger reales Bild als prospektive Untersuchungen zum Beispiel an einem Tierkollektiv. Retrospektive Feststellungen reichen allein als Grundlage

einer wissenschaftlichen Beurteilung nicht aus, wenn man berücksichtigt, wie groß Fehlerquellen bei der Befragung sind (4, 73, 144). Daher gewinnt im Hinblick auf die Anforderungen, die nach dem Arzneimittelgesetz an Medikamente gestellt werden (16), die tierexperimentelle Untersuchung eine dominierende Bedeutung, wohlwissend, daß in verschiedenen biologischen Klassen mit anderen Reaktionen zu rechnen ist.

In der vorliegenden Arbeit soll versucht werden, durch prospektive tierexperimentelle Untersuchungen die Frage zu klären, inwieweit eine gegen Toxoplasmose angewandte Kombinationstherapie mit 2,4 - Diaminopyrimidin, Sulfamethoxypyrimidin und Erythromycin Einfluß auf die Entwicklung von Rattenfeten nimmt.

B. Teratogenese

I. Angeborene Fehlbildungen

1) S c h w a l b e (134) verstand unter Mißbildung, eine während der embryonalen Entwicklungsperiode zustande gekommene, also angeborene, und vom bloßen Auge sichtbare Änderung der Morphologie eines oder mehrerer Organe oder des ganzen Körpers. Diese Formulierung wird auch von T ö n d u r y übernommen (144). Schlechthin ist es jede Art von pathologischer Bauplanänderung im wachsenden Gewebe (11o), womit auch die dysfunktionellen Störungen erfaßt sind.

2) Wir unterscheiden ätiologisch endogene und exogene Faktoren, eine primär unvollkommene Anlage oder sekundäre Schädigung eines Blastems. Ein prinzipieller Unterschied besteht nicht, da beide zum gleichen Schädigungsmuster, der deformativen oder dysfunktionellen Entwicklungsstörung führen (49).

Die bisherigen Ergebnisse der teratologischen Forschung lassen erkennen, daß

1. ein zeitlicher, phasenspezifischer Organtropismus besteht und
2. innerhalb verschiedener Species mit verschiedenen Reaktionen zu rechnen ist.

Die Reaktion des in Entwicklung begriffenen Organismus ist einzig vom Zeitpunkt der Einwirkung und der Kinetik der betroffenen Entwicklungsphase abhängig. Einerseits kann die gleiche Noxe in verschiedenen Phasen zu differenten Schädi-

gungsmustern bei derselben Species führen, zum anderen können vollkommen verschiedene Noxen in der gleichen Phase identische Entwicklungsstörungen auslösen. R o s e n b a u e r (12o) konnte anhand von Literaturzusammenstellungen tabellarisch für verschiedene Noxen bei derselben Tierart identische Mißbildungen aufzeigen.

Eine Organspezifität der Noxe wird im Hinblick auf biochemisch, besonders fermentativ gezielte Schädigungen, wobei selektiv nur einzelne Phasen gestört werden, von anderen Autoren angenommen (147); es handelt sich aber auch hier um eine phasentypische Schädigung.

Ätiologische Schlußfolgerungen sind also aus der Morphologie einer Mißbildung schwer zu ziehen (144), u.a. auch, weil ein Großteil pränataler Schäden anfangs latent bleibt, wie die Statistiken von Mc. I n t o s h und N e e l sowie L a m y und F r e z a l belegen (73, 85, 95, 1o2):

a) Bei der Geburt manifeste Mißbildungen fanden sich bei Totgeburten und solchen, die in der Neugeborenenperiode starben in 1 - 1,5%

b) In einem größeren Beobachtungszeitraum bis zu einem Jahr für alle nach der 28. Schwangerschaftswoche Geborenen wurden 4 - 5% manifest (nach N e e l genau 3,12%, Mc. I n t o s h sogar 5,5%).

c) Unter Hinzunahme der Mißbildungen , die erst in der Kindheit, Jugend oder noch später manifest werden, nehmen L a m y und F r e z a l 5 - 6% an.

Demnach sind bei der Geburt nur die Hälfte der Schäden manifest, die nach einem Jahr beobachtet werden und nur etwa 1/4 der Gesamtbeobachtungen; viele leichtere Störungen werden nie wirklich beobachtet.

Können wir zwar retrospektiv zur kausalen Genese des pränatalen Schadens wenig aussagen, ist doch in Kenntnis der normalen Entwicklung die formale Genese faßbar.

3) Die pränatale Entwicklung läuft in zwei Hauptperioden ab: Progenese und Kyematogenese.

Die Progenese ist die Zeit der Gametenreifung bis zum Zeitpunkt der Konzeption. Daran schließen sich die Ausbildung der Frucht in verschiedenen Entwicklungsstadien bis zur Abnabelung. Innerhalb dieser Perioden der Kyematogenese geht die Blastogenese vom 1. - 15. Tag post copulationem, die Embryogenese vom 16. - 75. Tag und die Fetalperiode vom 76. - 28o. Tag (G o e r t t l e r) (46, 47, 48, 143).

In der Blastogenese geht zunächst die Wanderung des befruchteten Eies (5 - 6 Tage) bis zur Nidation, die ihrerseits 48 Stunden bis zu 3 Tagen dauern kann, vor sich. Es bildet sich inzwischen der Furchungskeim mit Differenzierung in Embryo- und Trophoblast (48).

Danach erfolgt in der Embryogenese die Organdifferenzierung, teilweise auch schon Inbetriebnahme. Die eigentliche Organgenese geht hier vom 2o. - 42. Tag. Nach Ausbildung der Nabelschnur und des embryonalen Chorions kommt es zur deutlichen Trennung des Tropho- und Embryoblast.

In der Zeit vom 76. - 28o. Tag, also ab der Hälfte des 3. Entwicklungsmonats geht eine weitere Ausreifung vor sich; der Embryo wird zum Feten und bekommt menschenähnliche Gestalt.

Die Placenta macht ihre eigene weitere Entwicklung im Rahmen der Plakogenese durch.
Den jeweiligen Entwicklungsstufen entsprechend werden die pränatalen Schäden als Gametopathien, Blastopathien, Embryopathien, Fetopathien bzw. Plakopathien bezeichnet.
G o e r t t l e r hatte eine Einteilung in Kyematopathien I., II. und III. Ordnung vorgeschlagen; es ist bis heute die alte Nomenklatur geläufig (12o).

II. Endogene Faktoren - Gametopathien

Die überwiegende Zahl aller pränatalen Schäden entsteht in der Embryogenese, die ihrerseits von den Genen gesteuert wird. Diese stellen den Genotypus eines Individiums dar, der durch hinzutretende Milieubedingungen mehr oder minder in seiner Erscheinungsform abgewandelt wird (Phänotyp) (143).

Für den Ablauf und das Resultat der Embryogenese ist bereits die Erbanlage verantwortlich (endogener Faktor). Erbfaktoren sind leicht nachweisbar, wenn es ein monogener, dominanter Erbgang ist (144). Die Deutung von Veränderungen wird schwieriger, wenn Merkmale erst durch Zusammenspiel mehrerer Gene entstehen oder es sich gar um einen recessiven Erbgang handelt. Hier können außerhalb des Genotypus liegende Faktoren

wechselnd stark genetisch bedingte Mißbildungen überdecken; weiter können auch sogenannte Phänokopien rein exogen entstehen.

Endogen entstehende Fehlbildungen, Gametopathien, sind Folge von Chromosomenaberrationen, Geninkompatibilität oder erkrankten Genen (N a c h t s h e i m) (98, 99, 1oo, 1o1). Neuere Arbeiten zur Mutagenität (T r a u t) (114, 145) vermuten, daß bei jedem Menschen mehrere mit Fehlinformationen versehene Gene vorhanden sind; beim Überschreiten einer oberen Grenze käme es zu einer Schädigung, so daß der Keim von der Fortpflanzung ausgeschlossen ist. Da die Mehrzahl der Erbkrankheiten überwiegend einen verdeckten heterozygoten Erbgang hat, werden die geschlechtlich sich vermehrenden Organismen dem genetischen Ausleseprinzip der Homozygotie unterworfen; das führt oft zum genetischen Tod und zum Aussterben der Anlage. Da die Zahl der Mutationen (mit einer pro 1o Keimzellen pro Generation) recht hoch geschätzt wird, ist die Zahl der Individuen, die auf Grund durch spontane Mutabilität bedingte Mutationsbelastung in der Embryonalphase oder später sterben, groß.

Damit handelt es sich streng genommen schon wieder um peristatische Faktoren; ebenso wie bei den mannigfaltigen Einflußnahmen auf die primäre Anlage bei den komplizierten Vorgängen der Transskription von DNS auf messenger - RNS, der Translationsregulation und der maskierten Information (53, 1o7).

Ca. 25% der Aborte sind bedingt durch letale Chromosomen-Konstitutionen (5o, 113, 148), wobei es sehr oft Anomalien der Geschlechtschromosomen (Heterosomen) sind, die zum Absterben in utero führen; Turner-Syndrom, Klinefelter-Syndrom und Tripel-X-Female-Syndrom stellen solche Sexualchromosomale Anomalien dar (73).

Bekannte Autosomale Aberrationen sind Trisomien, wie Mongoloismus (G-Trisomie), Edward-Syndrom (E-Trisomie) oder Patau-Syndrom (D-Trisomie) und in utero sofort absterbende A- und B-Trisomien (74, 148). Wahrscheinlich sind diese lichtoptisch wahrnehmbaren, chromosomalen Veränderungen bedingt durch eine mitotische oder meiotische "Non-disjunction", abhängig von äußeren Einflüßen und dem Alter der Mutter.

Wie man sich die Verteilung genetisch bedingter Ursachen von Spontanaborten heute vorstellt, zeigt die folgende Tabelle (113):

Tabelle 1: Genetisch bedingte Ursachen von Spontanaborten.

A. Chromosomen-Aberrationen

1. Spontan

   Autosomale Trisomien (5o%)

   Monosomien (überwiegend der Geschlechtschromosomen)(2o%)

   Tri- und Tetraploidie (2o%)

   Strukturelle Aberrationen und Mosaike (1o%)

2. Vererbt

a) Eltern genotypisch und phänotypisch - Träger der Anomalie

b) Eltern nur genotypisch Träger der Anomalie (balancierte Chromosomen-Aberrationen)

B. Mendelnde Erbkrankheiten
(Incontinentia pigmenti, Phenylketonurie)

C. Krankheiten mit genetischer Beteiligung
(Diabetes mellitus, Uterusdoppelbildung)

D. Blutgruppenunverträglichkeit
(zwischen Mutter und Zygote im A-B-O-System)

Außer den zuvor geschilderten Chromosomen-Aberrationen spielen also noch bekannte Erbkrankheiten, die häufig gebunden an die Geschlechtschromosomen vererbt werden, und Blutgruppeninkompatibilitäten eine Rolle.

Mit noch unklarem Erbgang, aber doch sicherlich genetischer Beteiligung, kennt man inzwischen Krankheiten, wie Diabetes mellitus und Doppelbildung des Uterus.

Diese genannten Krankheiten disponieren in unterschiedlichem Maße zu Spontanaborten; die überwiegende Zahl chromosomal ausgelöster Aborte tritt aber jeweils neu auf. Dennoch läßt sich eine Vielzahl habitueller Aborte auf genetischem Wege allein nicht klären (113).

III. Exogene Faktoren - Kyematopathien

In der Phase von der Anlage bis zum Abschluß der Primitiventwicklung entfaltet außer der festliegenden genetischen Determination eine Vielzahl exogener Einflüße ihre Wirksamkeit. Schnellwachsende Blasteme mit intensivem Stoffwechsel sind gegenüber irgendwelchen Alterationen besonders empfindlich; hier können starke Formabweichungen resultieren und entsprechend datieren, hier die "teratogenetischen Determinationsperioden".

Die maximale Irritabilität deckt sich mit der Phase der jeweils höchsten Mitosequote in einzelnen Blastemen (49); G o e r t t l e r hat diese an Hühnerkeimlingen für einzelne Organe experimentiell definieren können. Es läßt sich beispielsweise die höhere Empfindlichkeit einzelner Organe, wie Hirn und Rückenmark, gegenüber anderen Organen mit kontinuierlich geringer Mitosehäufigkeit, wie Leber, Lunge und Magen, erkennen.

Dennoch gibt es auch in diesen Organen Mißbildungen, erklärbar über eine Schädigung während Phasen hoher Fermentaktivität.

Wahrscheinlich sind aber nicht nur die größte Sensibilität, sondern auch die regenerative Kapazität des Gewebes für das Resultat von Bedeutung (49).

Grundsätzlich sind die möglichen Folgen der pränatalen Erkrankung (49, 12o, 142)

a) der intrauterine Fruchttod
b) die Mißbildung
c) die Unreife
d) oder auch eine völlige Ausheilung.

Die eigentlichen teratologischen Bilder umfassen somit nur einen Teil der pränatalen Pathologie (G o e r t t - l e r) (49).

Die Schädigung kann

1. direkt am entsprechenden Organ zustande kommen

2. induktiv über eine Störung der Vorstufen, wobei diese unter Umständen später nicht mehr nachweisbar sind (29).

3. Durch Schädigung in der Plakogenese mit Störung der materno-fetalen Verbindung und sekundärer Fruchtschädigung (12o).

Histopathologisch liegen den Vorgängen in der Embryonalphase uniforme, primitive Reaktionen zugrunde, wie Nekrose, trübe Schwellung, hyalin-tropfige Entmischung, hydropisch-vakuoläre Entartung (49) wie bei der embryonalen Linse.

Im wesentlichen sind diese pathohistologischen Phänomene in allen Zellen die gleichen. Es kommt zur Regeneration durch die zunächst "musterarmen Felder" des Blastems, und wenn diese ausgeschöpft ist, zur reaktionslosen Narbenbildung.
Erst in der Fetalzeit kann es zu differenzierteren Reaktionen mit komplexen Abwehrleistungen, wie entzündlichem Geschehen, kommen, deren Ausgang jeweils über das Auftreten einer dysfunktionellen oder deformativen Störung entscheidet.
Grundsätzlich ist die Resultante aus reaktiven und regenerativen Prozessen im Gefolge einer Schädigung oder einer primär unvollkommenen Anlage von Blastemen die Mißbildung (49).

Je früher die Entwicklungsstufe getroffen wird oder je weniger kompensationsfähiges Restblastem zur Verfügung steht, umso größer ist der Schaden. Es kann demnach in einem sehr frühen Bildungsstadium zu einer Aplasie kommen, später zu einer Organreduktion oder Hypoplasie.

Experimentelle Untersuchungen an der Keimscheibe der Ente haben beispielsweise beim Durchtrennen derselben zu Mehrfachbildungen geführt (T ö n d u r y) (143). Durch ganz- oder teilweise Verdoppelung einer einfachen embryonalen Anlage kommt es zu den bekannten Doppelmißbildungen (z.B. siamesische Zwillinge) oder aber auch bei ungleicher Verteilung zu parasitären Doppelmißbildungen (Epignatus, Sakralparasit, fetale Inklusionen, Teratome) (56).

Hierbei soll u.a. die zona pellucida, die dem Zusammenhalt der Zellen dient, insofern eine entscheidende Rolle spielen, als durch enzymatische Auflösung derselben jede Zelle eine neue Keimentwicklung durchmachen kann (143). Dies fällt in den Zeitraum zwischen Imprägnation und Implantation, also vom 1. - 6. Tag im Rahmen der Tubenwanderung. Die Möglichkeit der frühzeitigen Auflösung der zona pellucida wird u.a. auch als auslösend für eine Tubargravidität gesehen, wobei etwa 3o% Mißbildungen auftraten (K r o n e); G o e r t t l e r ist sogar der Ansicht, daß jede tubare Gravidität irgendwo geschädigt ist (143).

An diese Frühphase des Organisationsfeldes, die Zeit der Morpho- und Blastogenese, schließt sich die Embryo- und Organogenese an. Hierher gehören alle wesentlichen Störungen der äußeren Formentwicklung und der Organe: Extremitäten-Fehlbildungen, Spaltbildungen des Gehirns und Rückenmarks, die relativ häufig sind, die wesentlich selteneren Störungen im Ventralbereich des Körpers, den sirenoiden Fehlbildungen als Folge einer Mißbildung der Rumpf-Schwanzknospe und die cyclopen, otocephalen und arhinencephalen Störungen des kranialen Körperendes (49). Es kommt gleichzeitig zur autonomen Anormogenese einzelner Organe oder aber phasenspezifisch in gleicher Entwicklung begriffener ganzer Systeme.
Im Verlauf der Segregation, unter weiterer Einschränkung des Regulationsvermögens, bilden sich mehr und mehr iso-

lierte Herz-, Extremitäten-, Urogenital- und Gehirnmißbildungen aus.

Die Fetopathien sind einerseits gekennzeichnet durch die zunehmende Segregation, zum anderen durch die Tatsache, daß hier komplexe Abwehrleistungen im Rahmen entzündlicher Reaktionen bereits möglich sind. Es scheint dabei die Form der chronisch-granulomatösen-mesenchymalen Entzündungsreaktion früher aufzutreten als die leukozytäre Exsudation, die erst bei wesentlich größeren Feten beschrieben wurde. Solche Veränderungen werden beispielsweise bei der connatalen Listeriose angetroffen (49).

Im Rahmen entzündlicher Reaktionen ist auch eine Antigen - Antikörper - Reaktion bereits möglich mit Störung der Fruchtentwicklung (Erythroblastosen). Es wurden nach der Literatur ausgedehnte Entzündungen, die in der Fetalperiode eingesetzt hatten, beobachtet (Endocartitis, fetale Peritonitis).

Bekannte Infektionserkrankungen, die Fetopathien hervorrufen, sind die Lues connata, die Listeriose, die Toxoplasmose (56).

Der Ausgang des entzündlichen Geschehens entscheidet jeweils über das Auftreten einer dysfunktionellen oder deformativen Störung. Wesentlich unterscheidet sich diese Periode von den vorausgehenden dadurch, daß bereits funktionsfähige Organe vorliegen, bei denen es dann morphologisch zu einer Rückentwicklung, Defektbildung oder funktionellen Schädigung kommt.

IV. Mißbildungsformen

Nach der Entwicklungsrichtung unterscheiden die alten Anatomen bereits 3 Hauptformen der Mißbildung (56):

1. Entwicklungshemmungen (monstra per defectum)
   z.B. Aplasien
2. Überschußbildungen (monstra per excessum)
   z.B. Hypertelien
3. Entwicklung an falscher Stelle (monstra per fabricam alienam), versprengte Keime und tumuröse Entartungen.

Die Klassifizierung der teratogenen Schäden erfolgt entsprechend einem Vorschlag von G o e r t t l e r wie folgt (55):

Tabelle 2: Einteilung teratogener Schäden.

A harmonische und disharmonische, freie und unfreie Doppelbildungen.

Diese Veränderungen mit Übergängen vom Zwilling über miteinander verwachsene Zwillinge zu parasitären Doppelmißbildungen und zu tumorösen Entartungen wurden bereits bei der Beschreibung der Blastopathien erwähnt.

B Entwicklungsstörungen bei Einzelindividuen, untergliedert nach

äußerlich sichtbaren Entwicklungsstörungen

an Kopf, Hals

(Zahnstellungsanomalien, Glaukom, Katarakt, Anencephalien, Schiefhals)

am Rumpf
(ventrale Spaltbildung, dorsale Meningomyelocelen)

an den Extremitäten
(mit Überzähligen, mit Verwachsungen, Spaltbildungen und Unterentwicklung von Teilen der oberen und unteren Extremität)

an Organen
(Amniotische Stränge, Megacolon congenitum, Pylorospasmus, Kryptorchismus, Zwergfellhernien, Blutgruppeninkompatibilität, Aneurysmen, Häemangiome, Lymphangiome)

an den fetalen Hüllen
(Mit Anomalien der Placenta und der Nabelschnurinsertion).

C. Kombinierte Entwicklungsstörung außerhalb oder im Rahmen bereits abgrenzbarer Syndrome

1. äußerlich sichtbar
2. äußerlich sichtbar in Kombination mit Abweichung innerer Organe
3. äußerlich nicht sichtbare Veränderungen innerer Organe

C Chromosomenanomalien

E Enzymopathien

V. Ursachen der exogenbedingten pränatalen Schäden

1. Bisher sind noch wenige Milieufaktoren eindeutig als Ursache für Mißbildungen beim Menschen identifiziert worden. Es sind Infektionen oder physikalisch-chemische Einflüsse.

Aus tierexperimentellen Untersuchungen wird noch eine Vielzahl weiterer Substanzen als fruchtschädigend vermutet (Cortison, Adrenalin, Vitamine etc.) (74); schlüssige Beweise konnten noch nicht erbracht werden (42, 57, 97, 12o, 144). Eine zentrale Stellung nimmt hier die Placenta ein, derenBau und Funktion in letzter Zeit durch Arbeiten von B e n i r s c h k e, B e c k e r und S c h i e b l e r wesentlich weiter aufgeklärt wurde (7, 8, 9, 127, 128). Hier mag auch ein entscheidender Faktor für die Wirksamkeit bestimmter Noxen bei ganz bestimmten Species zu suchen sein; Beispielsweise ist nach Untersuchungen von J o s t (1963) geklärt, daß bei Ratten eine Cortisonmißbildung nicht ausgelöst wird, weil die Rattenplacenta für das Hormon undurchlässig erscheint (91). Andererseits kann bereits eine abnorme Placenta teratogen wirken (K r o n e, 1963) (91) (S t e p h a n und T h o m a s, 1963) (138).

2) Infektiöse Noxen:

Die Rötelnembryopathie stellt solch einen bewiesenen Zusammenhang dar. Die von G r e g g erhobenen Befunde der häu-

figen Kombination von Augenmißbildungen wurden von Nachuntersuchern bestätigt und erweitert.

T ö n d u r y konnte Herz-, Ohr- und Gehirnmißbildungen nachweisen (12o).

Die Zahl der abgestorbenen Feten betrug bei der Rötelninfektion innerhalb bestimmter Zeiträume:

Tabelle 3: Sterberate der Feten bei Rötelninfektion.

1.	-	4.	Woche	=	3 %
5.	-	8.	Woche	=	51,2 %
9.	-.	13.	Woche	=	2o,8 %
13.	-		Woche	=	1,8 %

(143)

Für die Lues connata ist dieser Zusammenhang lange bekannt. Es kommt zum Absterben der Frucht, zu massiven Hautveränderungen (Pemphigus, Rhagaden) und Ausbildung der Hutchinson Trias bei überlebenden Früchten (56). Liegen Zeitpunkt von Infektion und Conception zusammen, ist die Gefahr für das Kind am größten. Infiziert sich die Mutter in den letzten Schwangerschaftswochen, kann das Kind unbeschädigt bleiben. Bei früherer, länger zurückliegender, mütterlicher Infektion ist der Schaden nur gering. Insgesamt sterben ca. 5o% der infizierten Früchte nichtbehandelter Mütter (22).

Bei der Listeriose handelt es sich um eine Tierseuche, die im zunehmenden Maße auch beim Menschen festgestellt wird und von der Mutter auf die Frucht übertragen werden kann.

Dabei kommt es zu massiven Leberveränderungen. Die Sterblichkeit beträgt in utero bzw. perinatal über 90% (56). Andere Virusinfektionen, wie Hepatitis, führen zu Linsenschädigungen, zu Veränderungen an den Blutgefäßen (143). Die Infektion mit einer Mumps zeigt Linsen-, Gehirn-, Innenohr- und Nierenschädigungen (144). Bei Impfung mit Vaccinevirus mit entsprechend florider Reaktion der Mutter wurde ein generalisierter Pockenbefall des Keimlings beobachtet (52). Bei Poliobefall sah man Schädigung der Vorderhornzellen, Zystenbildung und Blutungen im unreifen Gewebe (49, 144).

Der Anteil der Herzmißbildungen durch Virusembryopathien wird auf 2,7% geschätzt (143). Es wird außerdem angenommen, daß der Fruchttod nach Virusinfektion der Mutter viel häufiger, als bisher angenommen wurde, zu erwarten ist. Es sollten daher während der Schwangerschaft Schutzimpfungen mit Lebend-Impfstoff während der ersten 3 Monate vermieden werden (52, 58).

3) Physikalisch-chemische Noxen

Der für die Einwirkung dieser Mittel relevante Zeitraum ist speziell die Organogenese.

Mit Röntgenstrahlen konnten L.B. R u s s e l und W.L. R u s s e l bereits Mißbildungen bei der Maus erzeugen und wiesen damit auch die "kritischen Phasen" nach. Dabei kam es bei einer Bestrahlung mit 200 r bis zum 5. Tag post copulationem zum Fruchttod. Vom 5. bis zum 13. Tag nahm die Zahl der Keimtode rapide ab und die Mißbildungsrate stieg steil an (121, 144).

Auch von Ultra-Schall werden fruchtschädigende Wirkungen berichtet. Im Tierexperiment wurden durch Hyper- oder Hypothermie und durch Unterernährung Fehlbildungen hervorgerufen (B r i n s m a d e und R ü b s a m e n, S m i t h, R u n n e r and M i l l e r, Mc. L a r e n) (19, 73, 122, 136).

Bei etwa 2o bis 3o% aller Schwangeren besteht eine Risikoschwangerschaft. Von den perinatal heute noch in der Bundesrepublik sterbenden 27.ooo Kindern nimmt man an, daß in über 9o% rückschauend bereits wahrnehmbare Symptome bestanden haben. Es handelt sich hier sehr häufig um vorbestehende Stoffwechselerkrankungen oder Sauerstoffminderversorgungen durch kardiale Erkrankungen (26).

So kann es durch chronisch verminderte O_2-Zufuhr zu einer Sparschaltung des fetalen Kreislaufs kommen, der ähnlich der Zentralisation des Kreislaufs beim Schockzustand ist. Durch anaerobe Glykolyse entsteht eine primär metabolische Acidose (26). Hirnschädigungen (Exencephalie) wurden an der Maus durch M u r a c a m i und Mitarbeiter im Jahre 1962 nachgewiesen. O l i m und T u r n e r beobachteten eine Patientin mit einer Fallot'schen Tetralogie, bei der eine hochgradige, arterielle Hypoxämie die Folge ist. Zwei aufeinander folgende Schwangerschaften endeten mit einem anencephalen Kind. Nachdem erfolgreich das Herzvitium operativ angegangen war, trug die Patientin ein gesundes Kind aus (12o).

Etwa 8oo Frauen werden pro Jahr in der Bundesrepublik entbunden mit Diabetes mellitus, wobei die perinatale Letalität der Kinder zwischen 2o und 5o% beträgt. Neben mißgebildeten Kindern (Schädeldefekte, Anencephalien, Herzfehlern, Skelettdefekte) werden zu große Kinder und solche mit unklärter Lebensinsuffizienz beobachtet (66, 94).

Bei Schwangeren mit Schilddrüsenunterfunktion wurden Mißbildungen, erhöhte perinatale Sterblichkeit und intrauteriner Fruchttod beobachtet (67).

Tierexperimentell wurden ebenfalls Mißbildungen bei Vitamin-(A, B, E)mangel am Schwein und an der Ratte beschrieben (12o).

4) Medikamentöse Teratogenese.

Sie stellt einen Spezialfall der physikalisch-chemischen Teratogenese dar. Meldungen über fruchtschädigende Wirkung von Medikamenten nehmen in den letzten Jahren einen breiten Raum in den Veröffentlichungen ein (65). Im Rahmen der sogenannten Thalidomidkatastrophe wurde eine Unzahl Medikamente als teratogen vermutet. Die Meldungen basierten größtenteils auf Einzelbeobachtungen oder tierexperimentellen Ergebnissen. Es herrscht zwar heute hier noch relativ große Unsicherheit, jedoch sind einzelne Medikamentengruppen bekannt, die in der Verabreichung während der Schwangerschaft nicht unbedenklich sind. Bei den tierexperimentell gefundenen Ergebnissen ist zu berücksichtigen, daß einer-

seits Haltungsbedingungen, wie es W a r b u r t o n 1962 zeigen konnte (91, 144), die Ergebnisse verfälschen können, andererseits sich auch hier endogene mit exogenen Faktoren überschichten.

So wurden an verschiedenen Mäusestämmen unter Verwendung verschiedener Diäten differierende Mißbildungszahlen gefunden (Stamm A/Jax mit Diät A 72%, mit Diät B 26%, Stamm C 57 BL/6 mit Diät A nur 6%, dafür mit Diät B 52%) (9o).

Untersuchungen von N a c h t s h e i m haben ergeben, daß er bei gesunden wie bei mißgebildeten Kindern gleich viele teratogene Ereignisse in der Schwangerschaft der Mutter aufdecken konnte. Daraus ergab sich der Schluß, daß peristatische Faktoren nicht die alleinige Ursache für die Entstehung einer Fehlbildung darstellen. Es wurde von V o g e l vermutet, daß durch teratogene Agentien der Schwellenwert für das Entstehen genetisch bedingter Anomalien verschoben wird (88, 146).

Da aber der ursächliche Mechanismus für Mißbildungen an Mensch und Tier gleich ist, muß Tierversuchen doch eine Bedeutung zukommen. Grundsätzlich sollte vor der Anwendung eines Medikamentes gewarnt werden, wenn tierexperimentell Mißbildungen festgestellt wurden. Auch reduzierte Trächtigkeit oder vermehrte Resorption sind hier wie Mißbildungen zu betrachten. Fruchttod und Mißbildung sind nur graduelle Unterschiede.

Chemotherapeutika und Antibiotica

Chloramphenicol, das nachweislich die Placentaschranke überschreitet, kann infolge des noch unreifen fetalen Glukuronsäuremechanismus zu einem erheblichen kardiovaskulären Kollaps (Gray-Syndrom) führen (42, 84, 97).

Tetracycline führen nicht nur zu einer Gelbverfärbung der Zähne, sondern auch zu einer Störung des Skelettwachstums durch Ablagerung im Knochen und Bildung einer Komplexverbindung mit Kalcium (42, 84, 97).

Bei der Sulfonamidbehandlung kam es postnatal durch kompetitiven Antagonismus zum Bilirubin zum Auftreten eines Kernikterus.

Hochdosierte Cortisonbehandlung kann im Tierversuch und auch beim Menschen zu einer Wachstumshemmung führen und postnatal bedrohliche Situationen sekundär durch Nebennierenrinden-Atrophie auslösen (42).

Wasserlösliches Vitamin K fördert ebenfalls die Gefahr des Kernikterus, infolge Hemmung der Glukuronisation.

Antikoagulantienbehandlung ist streng kontraindiziert, da der fetale Organismus mit massiven Hämorrhagien reagiert, die zu Totgeburten führen (42, 65, 84, 97). Antikoagulantien wurden auch als Abortivum benutzt.

Anabolika haben zur Maskulinisierung geführt, allerdings erst in beträchtlich hohen Dosen (42, 67).

Dem Thiouracil wird die Entwicklung von Strumen sowie Zeichen des Kretinismus zugeschrieben; ebenso treten Neugeborenenstrumen nach Medikation mit Jodpräparaten auf (42, 84, 97).

Kobalt soll in den Thyroxinstoffwechsel eingreifen und ebenfalls zu kindlichen Strumen führen (42, 84, 97).

L i c h t i und L e n d l e (42) warnten vor Phenacetin Abusus in der Schwangerschaft.

R i c h a r d s o n sah bei der Einnahme von Salycilaten eine statistische Signifikanz zu Fruchtschädigungen am ZNS (117).

Weitere teratogene Wirkungen sind beschrieben für Aktinomycin, Colchicin, Aminopterin, Antimetaboliten (25, 49, 79, 84, 12o, 144).

Beim 5. Jahrestreffen der teratologischen Gesellschaft 1965 in San Francisko wurde für eine Vielzahl tumorerzeugender Mittel auch teratogene Effekte ermittelt (25).

C. Toxoplasmose

I. Geschichte:

Die Toxoplasmose ist die wohl häufigste parasitäre Erkrankung beim Menschen (1o9, 133); beträgt doch der Durchseuchungsgrad, ähnlich der TBC (93), im 2. bis 3. Lebensjahr 5o% und mehr (1, 71, 87, 1o6), beim Menschen über 6o Jahren fast 1oo% (87).

Erreger ist ein intracellulär lebendes parasitierendes Protozoon, Toxoplasma gondii, erstmals bei einem afrikanischen Nagetier von N i c o l l e und M a n c e a u x 19o8 beobachtet (1o5).

Nach ersten Nachweisen beim Menschen durch C a s t e l l a n i (1914) und J a n k u (1923) (1) wurde durch W o l f f und C o w e n (77) (1939) seine Humanpathogenität beschrieben, erste Berichte (1949) in Deutschland von M a y e r und H e l l b r ü g g e (93).

Zunächst nur von wesentlichem Interesse für die Paediatrie, wurde die Toxoplasmose dann nach den Arbeiten insbesondere von T h a l h a m m e r, K r ä u b i g und L a n g e r von Bedeutung für die Geburtshilfe; eine Vielzahl bis dahin nicht geklärter Aborte und Mißbildungen fand eine pathogenetische Deutung (87) und bekam durch geeignete Therapie vermeidbaren Charakter.

II. Erreger und Übertragung:

Seinen Namen hat das 2- bis 7 μ lange und 1- bis 3 μ breite Protozoon von seiner bogenförmigen Gestalt; es

wechselt aber häufig die Form und ist auch gestaltsverändernden Einflüssen bei Färbung und Fixierung unterworfen (87). Seine intracelluläre Vermehrung durch Zweiteilung und Zerstörung der Wirtszelle ist Ursache für reaktive Entzündungen und Nekrose. Die Zelle dient mit ihrer Zellwand als Pseudozyste, die bei starker Vermehrung platzen und zur weiteren Aussaat führen kann. Daneben gibt es eine inaktive Dauerform, wobei in Zysten einige Tausend Toxoplasmen reaktionslos über Jahre überleben können. Die Zystenwand ist im Gegensatz zur Pseudozyste für Verdauungssäfte unangreifbar (1). Enzystierte Dauerformen der Toxoplasmen werden ebenso durch bisher bekannte Therapien nicht beeinträchtigt (1, 87).

Durch kleine Hautverletzungen, insbesondere aber durch die intakte Schleimhaut, dringt der Erreger ein. Es besteht eine ausgesprochene Affinität zu Geweben des zentralen Nervensystems und des Reticulo-endothelialen-Systems. Der direkte Kontakt mit Haustieren spielt sicher nicht die entscheidende Rolle in der Übertragung (87); beispielsweise ist die Durchseuchung von Kindern, die ja viel häufiger in direktem Kontakt mit Haustieren stehen, relativ gering.
Wahrscheinlicher ist die Aufnahme durch rohes oder ungenügend gekochtes Fleisch (1, 17, 87); auch in Kuhmilch wurden Toxoplasmen nachgewiesen (124).

Für die Übertragung von Mensch zu Mensch liegen nur Vermutungen vor: Muttermilch (87, 139), Hoden und Sperma, auch die Möglichkeit der Tröpfcheninfektion bei Lungenaffektion (1) sind diskutiert.

Nachgewiesen ist allerdings der diaplacentare Übergang von der Mutter auf das Kind (87).

III. Symptomatologie:

Unterschieden werden die

a) konnatale Toxoplasmose

b) erworbene Toxoplasmose.

Beide Formen sind durch das anfängliche Stadium der Generalisation gekennzeichnet. In Abhängigkeit vom Zeitpunkt des diaplacentaren Übertritts bildet sich das postnatale Erscheinungsbild. Zunächst wurde angenommen, daß es sich um eine reine Fetopathie handelt, d.h., daß die Erreger erst in der zweiten Schwangerschaftshälfte die Placentabarriere überwinden können (5).

Da Toxoplasmen sich enzystiert auch in Uterusschleimhaut und Muskulatur einnisten (115, 116), können sie, nach Arrodierung der Zysten von den einsprossenden Zotten der Placenta, ab der 4. und 5. Schwangerschaftswoche im Placentakreislauf ohne Parasitämie der Mutter in den Embryo übertreten (1).

Eine ganz frühe Infektion führt zum Absterben und Abort. Spätere, fetale Infektionen lassen bekannte postnatale Bilder als echte Fetopathien entstehen:

a) Liegt der Infektionsbeginn kurz vor der Geburt, kann ein regelrechtes Stadium der Generalisation mit visceralen Bildern (gastrointestinale Störungen, Ikterus, Hepatosplenomegalie, bronchopulmonale Störung) postnatal vorliegen oder erst nach einer Latenz die Erkrankung verspätet manifest werden.

b) Bei weiter rückliegender Infektion kann bei der Geburt das Stadium der Encephalitis oder, falls auch dies

c) bereits intrauterin abgelaufen ist, der postencephalitische Hirnschaden vorhanden sein mit der klassischen Symptomatik

Krämpfe,
Hydrocephalus,
intracerebrale Verkalkungen,
Chorioretinitis (1, 71, 86).

Ohnehin kann in jedem Stadium die Erkrankung abortiv verlaufen, wie die Toxoplasmose beim älteren Kind und Erwachsenen: z.B. ist nach H o r g a n die Mehrzahl der Sehstörungen in mittleren Jahren Folge einer sonst symptomlosen, konnatalen oder erworbenen Toxoplasmose (24).

Die Toxoplasmosis acquisita äußert sich in Dauerkopfschmerz, Erbrechen, Fieber, Drüsenschwellungen und Sehstörungen, Exanthemen (93), gastrointestinalen oder bronchopulmonalen Beschwerden, kann aber subklinisch als allgemeine Abgeschlagenheit evtl. mit leichten grippalen Erscheinungen verlaufen.

F ö r t s c h und D v o r á c k o v a beschrieben (37) intra vitam nicht erkannte Fälle mit dramatischem Verlauf und tödlichem Ausgang. Hierbei handelte es sich um akute Formen der Toxoplasmosis acquisita, wogegen der "harmlose Schnupfen" die primär chronische Verlaufsformen darstellt.

IV. Diagnostik:

Der laborchemischen Verifizierung dient insbesondere in Form des indirekten Nachweises der von S a b i n und F e l d m a n n entwickelte Serofarbtest (123), wobei Toxoplasmen, Antikörpern ausgesetzt, ihre Anfärbbarkeit verlieren. Ebenso kann eine spezifische Komplement-Bindungsreaktion über den Infektionsstand Aufschluß geben (87, 111).

Auch der SFT ist - anfänglich bezweifelt - nach Arbeiten von C a t h i e, W e s t p f a h l, J a k o b s und P i e k a r s k i eine spezifische Aussage (87, 93).

Ein Hauttest von F r e n k e l hat ähnlich einer Tuberculinreaktion nur orientierenden Wert. Neben einem nicht ganz spezifischen indirekten Haemagglutinin-Test gibt es noch einen streng spezifischen indirekten Fluoreszenz-Test, wobei Toxoplasmen mit fluoreszinkonjugiertem Antihumangammaglobulin behandelt werden und unter U-V-Dunkelfeldmikroskopie fluoreszieren (111).

Der direkte Erregernachweis im Gewebe, Blut oder Körperflüssigkeiten gelingt nur selten. Durch Überimpfen auf toxoplasmoseempfindliche Mäuse kann man ebenfalls einen Nachweis führen, einmal dadurch, daß die Tiere erkranken und innerhalb von 6 Tagen ad Exitum gehen, zum anderen durch den Nachweis der Vermehrung und Anreicherung der Toxoplasmen im Peritonealexsudat (87).

Über die Häufigkeit notwendiger Passagen bis zum Nachweis oder Ausschluß bestehen unterschiedliche Ansichten (87).

Kombination des SFT-Testes und der KBR lassen einen Schluß auf den Infektionsstand zu (38).

1. Bei positivem SFT und negativer KBR liegt eine frische Infektion vor oder sie ist bereits abgeklungen.
2. Beide Reaktionen sind positiv; die Infektion ist auf ihrem Höhepunkt.
3. Beide Reaktionen sind negativ; bisher hat noch keine Infektion stattgefunden.

Die latente ruhende Infektion kann über Jahre dauernd mehr oder minder hohe Titer unterhalten.

Die Frage, ob nur eine frische erstmalige Infektion bei einer graviden zur konnatalen Toxoplasmose des Kindes führt oder eine Exacerbation einer latenten Infektion kann als entschieden gelten (87).

Im Gegensatz zur Meinung T h a l h a m m e r ' s ist jede neue Gravidität erneut gefährdet. Über die notwendige Höhe des SFT während folgender Schwangerschaften differieren noch die Meinungen. Es sind toxoplasmotische Kinder beschrieben bei Müttern mit niedrigem SFT während der Gravidität (7o, 87, 93, 133). Daher ergibt sich die Notwendigkeit der Behandlung bei erneuter Schwangerschaft auch bei niedrigem SFT mit entsprechender Vorgeschichte (87). Im übrigen ist jeder Fall einer Erkrankung oder des Todes nach dem Bundes-Seuchen-Gesetz meldepflichtig.

V. Therapie:

Eine Vielzahl von Behandlungsvorschlägen ist bekannt (88).

Bemerkenswert ist der Synergismus zwischen Pyrimethamin und Sulfonamiden (32, 33).
Drei Medikamentengruppen stehen zur alleinigen oder kombinierten Therapie zur Verfügung (118)

1. Sulfonamide
2. 2:4 Diamino-Pyrimidine
3. Antibiotika.

R i e g e r berichtet über relativ gute Erfolge bei alleiniger Gabe von Erycin; I s b r u c h gab Aureomycin und Supronal. In einer Vielzahl von Therapievorschlägen wird Daraprim entweder in Kombination mit Erycin oder Sulfonamiden gegeben (88).
Unter anderem sieht ein weiterer Behandlungsvorschlag die kombinierte Anwendung von Durenat, Daraprim und Erycin in der folgenden Weise vor: 14 Tage lang 4 x 1 Tablette à 25 mg Daraprim sowie gleichzeitig morgens und abends 1 Ampulle Durenat i.v. Danach anschließend oder bei Unverträglichkeit bereits früher 1 g Erycin pro Tag weitere 14 Tage lang.

Dieses therapeutische Vorgehen legen wir unserer tierexperimentellen Untersuchung zu Grunde.

1) Daraprim

Der Pyrimidin-Abkömmling wurde von H i t c h i n g s und Mitarbeitern 1948 bei B u r r o u g h s W e l l c o m e synthetisiert (6o).

Chemisch handelt es sich um das 2,4-diamino -5- chlorphenyl -6- äthylpyrimidine "≙Pyrimethamin.

In gleicher Weise war noch ein weiteres 2,4-diamino -5- (3', 4'-dichlorophenyl) -6- methylpyrimidine synthetisiert worden. Für beide Stoffe fand man bereits in geringen Dosen eine Aktivität gegen Malariaplasmodien. So wurde das Daraprim 1951 in die Malariabehandlung eingeführt (34, 6o, 61 62).

Der therapeutische Effekt basiert auf ihrer biologisch analogen Wirkungsweise zur Folsäure, wodurch sie zu Folsäure-Antagonisten werden (1o8).

Auf Grund von Tierexperimenten empfahl E y l e s 1952 das Daraprim zur Behandlung in der Toxoplasmose (31). Bei einem Großteil Toxoplasma-infizierter Mäuse erreichte er durch Behandlung mit Äthylpyrimidine entweder eine völlige Heilung oder eine Verlängerung der Überlebenszeit. Später wurde dann über einen therapeutischen Synergismus zwischen Daraprim und Sulfonamid berichtet (32, 33).
So wurde Pyrimethamin zu einem wichtigen Element in der Toxoplasmose-Therapie in fast allen in der Literatur aufgeführten Behandlungsschemen (88).

Dabei ist die therapeutische Breite relativ gering (31). Als Folsäure-Antagonist kann Daraprim zu den Zytostatika gezählt werden. Es wurden entsprechende Effekte bei experimentellen Tiertumoren beschrieben (2o, 68, 1o8). I s a a k s setzte es 1954 zur Behandlung der Polycythaemia Vera ein (11, 51, 68). Es kommt zu einer Reifungsstörung in der Erythropoese mit makrocytärer Anämie. Weiterhin kommt es auch zu Störungen in der Leukocytenreihe und bei den Lymphocyten mit Riesenformen und Leukopenie. Es fällt eine verstärkte Kernsegmentierung auf, ähnlich wie bei der perniziösen Anämie, allerdings mit wesentlich höherer Segmentierungsrate. Thrombopenien wurden ebenfalls beobachtet (39). Relationen zwischen Dosis und Schädigung sind nicht sicher zu finden. Es kann auch nach niedriger Dosierung und nach kurzer Zeit bei entsprechender Disposition der Individuen zu schweren Schädigungen in einzelnen Systemen des Knochenmarks oder auch zur Panmyelopathie kommen (39, 151). F r e y beobachtete außerdem einen Anstieg der Transaminasen bei zwei mit Daraprim behandelten Patienten (39).

Aus der Toxicität, insbesondere der Verwandtschaft zu den Zytostatika, erhebt sich die Frage nach einer Teratogenität des Daraprims. Die Placentapassage wird angenommen (14o).

In der Literatur sind Aborte und Mißbildungen nach Zytostatikaanwendung während der Gravidität beschrieben (W a r k a n y, T h i e r s c h) (79). Im speziellen Falle wurde beim Entzug der Folsäure bzw. bei Zusatz eines Antagonisten

Mißbildung und Absterben sowie Resorption des Fetus beobachtet (44, 1o3). T h i e r s c h fand Absterben und Resorption der Feten sowie Mißbildungen und Entwicklungsrückstände bei Gabe von 12,5 mg pro kg Daraprim. Auch niedrigere Dosen von o,5 mg und o,3 mg pro kg hatten noch eine Wirkung auf die fetale Entwicklung (141).

Bei der Tatsache der niedrigen Dosierung des Daraprims bei der Malaria (25 mg als Einzeldosis pro Woche) wird keine Gefahr für den Fetus gesehen (141).

Die teratogen wirksamen Dosen wären aber bereits für die Mutter zu toxisch (141).

Im Hinblick auf die bereits zitierte Beobachtung, daß keine sichere Relation zwischen Dosis und Toxicität aufgestellt werden kann, muß die Frage der Teratogenität nach wie vor geprüft werden. Es wird auch im Merkblatt Nr. 2o von 1964 weiterhin zur Behandlung der Toxoplasmose Daraprim empfohlen (17).

2) Durenat

Unter der Bezeichnung Durenat (bzw. B a y r e n a) (23, 27) befindet sich ein 2-Sulfanilamido-5-methoxypyrimidin mit sehr gutem Heileffekt im Handel. Durenat ist in seinem Wirkungsmechanismus - wie alle Sulfonamide - durch den kompetetiven Antagonismus zur p-Aminobenzoesäure charakterisiert; es wirkt also als Bakterienfermentgift, und zwar bakteriostatisch gegen gram-negative und -positive Keime (75).

Durch seine Zugehörigkeit zur Reihe der Methoxyderivate, deren Proteinbindung gegenüber Äthoxyderivaten geringer ist, ist es chemotherapeutisch hoch wirksam. Weiter gibt ihm seine, im Verhältnis zu anderen Sulfonamidpräparaten verlängerte Serumspiegelhalbwertszeit (36,2 Std.) ausgesprochenen Depotcharakter (27, 64).

Von S c h o l t a n (132) wurden starke Unterschiede in der Proteinbindung der Sulfonamide zwischen den einzelnen Tierspecies gefunden; beispielsweise nimmt beim Durenat in der Reihe Rind-Hund-Ratte-Maus-Mensch-Kaninchen das Bindungsvermögen laufend zu. Damit ist von einer zur anderen Tierspecies der therapeutisch und evtl. toxisch wirksame Spiegel im Blut variant. Außerdem scheinen auch die Halbwertszeiten der Konzentrationen bei den einzelnen Tierarten verschieden zu sein (rascher Abfall der Werte bei der Maus gegenüber denen beim Menschen). Im Tierexperiment gefundene Ergebnisse sind somit nicht ohne weiteres auf den Menschen übertragbar.

Selbst bei Humanserum findet man noch auf Grund veränderter Proteinrelationen vom Alter oder auch von pathologischen Erscheinungen abhängige Bindungswerte (132).

Allgemein für Sulfonamide wird von K a u f m a n n eine Schädigung der Früh- oder Neugeborenen angenommen, da hier vom Sulfonamid das an Serumeiweiß gebundene Bilirubin substratkonkurrierend verdrängt wird, das dann seinerseits durch die Gefäßwände difundiert und so beispielsweise zum Kernikterus führen kann (72). Speziell weisen H e c h t et a l i i darauf hin, daß in N_1 unsubstituierte Präparate (wie Durenat) im Gegensatz zu in N_1 substituierten an Erythrozyten gebunden werden (59, 92). Da der diaplacentare Übertritt von Sulfonamiden hinreichend gesichert ist (129, ergibt sich in diesem Zusammenhang auch das Problem, inwieweit intrauterin Schäden gesetzt werden können. Hier ist auch auf das tierexperimentelle Ergebnis F ö l l m e r s zu verweisen (35, 36, 126).

Von S c h ö n f e l d und S e i d e l wird eine Kummulation nicht angenommen, von H i t z e n b e r g e r und S p i t z y aber ebenso wenig ausgeschlossen (63, 131). Ebenso führen die beiden letzten Autoren die eigentliche Depotwirkung weniger auf die Bindung an's Plasmaeiweiß bzw. zum Teil an Gammaglobuline (43) als auf eine wiederholte Rückresorption in den distalen Tubulusabschnitten zurück. Folglich wäre die Sulfonamidmenge in den obersten, intrarenalen, abführenden Harnwegen ganz beträchtlich, was ja auch die von anderen Autoren mitgeteilten recht guten Behandlungserfolge von Erkrankungen in diesem Bereich bestätigen (4o, 9o, 119). Dadurch ist

aber auch die Gefahr einer Auskristallisierung gegeben. Wohl klinisch solch ein Fall noch nicht beobachtet wurde, wird doch vor Anwendung des Durenats bei bestehenden Leber- bzw. Nieren-Parenchymschäden gewarnt (130).

Im Körper wird Durenat durch N_4-Acetylierung in der Leber und wahrscheinlich auch in der Niere durch Oxydation und weiteren Abbau inaktiviert (137). Nach H e c h t et a l i i ist allerdings das acetylierte Produkt des Durenats recht gut harnlöslich, wobei es mit steigendem Ph-Wert noch besser in Lösung geht; zudem ist beim Menschen die Acetylierungsrate im Gegensatz zu manchen Tieren gering (59).

Die akute Toxicität des Durenats (LD 50) liegt nach per-os-Gaben bei der Maus bei 3,0 g pro kg, wobei die Suspension des Durenats von der Maus allerdings besser vertragen wird als von der Ratte. Das Natriumsalz ist allgemein giftiger als die Suspension bei i.v.-Verabreichung (59).

Ratten nahmen bei 100 mg pro kg Durenat an Gewicht zu. Bei höherer Dosierung (0,5% zum Futter) kam es zu schweren Schädigungen mit ausgeprägten Nierenbefunden und Gewichtsabnahme (59). Aus Werten über die Gewebsverteilung des Durenats ist zu entnehmen, daß Durenat ebenfalls in Ausscheidungskonzentrationen von 6,4 - 7,9 mg pro Liter in der Muttermilch auftritt (15). Erfahrungen über teratogene Wirkungen des Durenats liegen nicht vor; lediglich Bayer teilte 1964 mit, daß sie im Anschluß an die Bekanntmachung über das Präparat Bimez eigene Tierversuche mit Durenat anstellten (6). Es zeigten sich außer verzögerter Knochenbildung, Gewichts- und Größendifferenzen gegenüber Kon-

trolltieren auch Schneidezahnmißbildungen bei einer Jungratte. Allerdings traten diese ebenso bei einem Jungen der Kontrollgruppe auf; diese Mißbildungen können auch spontan auftreten.

Klinisch sind an Nebenerscheinungen Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Arzneimittelexanthem und Depressionen des weißen Blutbildes (15, 63, 129) beobachtet worden. H i t z e n b e r g e r und S p i t z y sahen einen Fall mit Störung des erythropoetischen Systems nach Durenatverabreichung (63).

Bei Neugeborenen wurden Methämoglobinbildung und Innenkörperanämien beobachtet (131), was an der Enzymminderleistung der Neugeborenen liegt. Man fand in den Jahren 1956 und 1958, daß die Sterblichkeit Neugeborener doppelt so hoch lag, wenn Sulfonamide statt Tetracycline gegeben wurden. Da Durenat nicht nur zur Toxoplasmosetherapie, sondern u.a. noch zur Behandlung von infektiösen Erkrankungen des Genital- und Harnapparates, gegen Pneumonien, Meningitiden eingesetzt wird, ergibt sich die Problemstellung für mögliche teratogene Schäden nicht nur vom Standpunkt einer Toxoplasmosetherapie während der Gravidität.

3) Erycin (Neoerycin)

Es handelt sich bei dem Präparat der Firma Schering um ein Breitbandantibiotikum, das keine Wirkung auf Escherichia coli hat und die physiologische Darmflora nicht wesentlich beeinflußt (3o).

Seit der Einführung des Erycins ist ein Anstieg der Resistenz von Keimen über 5% bisher nicht beobachtet worden (3o).

Erythromycin (Erycin, Neoerycin) wird aus Kulturen des Strahlenpilzes Streptomyces erythreus gewonnen. Seine Toxicität ist akut wie chronisch sehr gering. Die LD 5o liegt für die Maus etwa bei 4,o g pro kg. nach oraler Verabreichung von Erythromycin-Estolat.

Bei Ratten, denen längere Zeit pro/die 15 mg pro kg Erythromycin-Estolat zur Nahrung zugesetzt wurde, zeigte sich gegenüber den Kontrollen eine Gewichtszunahme. Es wurden hierbei keine Veränderungen am hämopoetischen System oder an den Organen beobachtet. Während man die höchsten Gewebskonzentrationen nach Application der bisher gebräuchlichen Präparate in der Leber und der Gallenflüssigkeit sah, werden jetzt nach oraler Gabe des Neoerycins die höchsten Spiegel in Lunge, Milz, Leber, Herzmuskel und Niere beobachtet (3o).

Nach A n d e r s o n und Mitarbeiter wird ein Teil des Erythromycins im Blut locker an Erythrozyten gebunden (3).

Außerdem tritt Erythromycin in den Placentakreislauf und in die Muttermilch über (112). An Nebenerscheinungen wurden Nausea und Erbrechen, leichte allergische Reaktionen, passagere Leberunverträglichkeitsreaktionen mit pathologischen Leberfunktionswerten und Ikterus nach Neoerycin als Ausdruck einer hyperergischen Reaktion beobachtet. Beim Erycin wurden derartige Leberreaktionen nicht gesehen (55, 135, 152).

Für i.m.-Injektionen ist der in Diäthylcarbonat gelösten Erycinbase noch 2% 1-benz-amido-1-phenyl-3-piperidinopropan als Lokalanästheticum zugesetzt. Hier wurden in der Pädiatrie starke lokale Gewebsreaktionen, Schmerzen und evtl. Kollapssituationen beschrieben (54). An der Maus wurden (bei Streptokokkeninfektionen) synergistische Wirkungen von Erycin und Sulfonamid festgestellt (3o).

D. Tierexperimentelle Untersuchungen

I. Grundlagen tierexperimenteller Untersuchungen

Eine experimentelle Methode mit sicherer Voraussage über die human-teratogene Wirkung eines Präparates gibt es trotz zweifellos intensiver Arbeit auf diesem Sektor der Pränataltoxikologie noch nicht. Doch brachten gerade hier tierexperimentelle Untersuchungen entscheidende Hinweise (41).

Klinische Versuche mit Abtastung der menschlichen Reaktion auf mögliche teratogene Aktivitäten verbietet sich bei Irreversibilität der Schäden von selbst. Schlüsse aus der chemischen Konstitution alleine erlauben heute noch nicht, zur Unbedenklichkeit eines Präparates Stellung zu nehmen. Darüber hinaus bietet sich durch idealere Konditionierung im Tierversuch die Möglichkeit, Fehlerquoten zu erniedrigen, Aussagen präziser zu treffen, detaillierte Studien anzustellen und Ergebnisse korrelierbar zu machen.

Die Voraussetzungen für das Untersuchungsmodell liegen in der Phylogenese. Nach dem biogenetischen Grundgesetz (12c) (H a e c k e l 1866, v o n B a e r 1828) durchlaufen alle Keimlinge ontogenetische Phasen, die eine Wiederholung der Phylogenese darstellen. Zumindest gibt es für alle Wirbeltierembryonen embryologisch vergleichbare Phasen. In Relation setzen müssen wir die verschieden langen Tragzeiten zueinander (Maus 8-2o, Ratte 21-22, Mensch 274 Tage). T ö n d u r y und D e g e n h a r d t haben hier korrelierbare Phasen herausgestellt:

Z.B. geht die Organogenese bei der Maus vom 9. - 13. Tag und entspricht der beim Menschen vom 2o. - 42. Tag. Der Entwicklungszustand eines 9 Tage alten Kaninchenembryos entspricht einem etwa 25 Tage alten menschlichen Embryo. Es hat somit jede Species ihre kritische Phase, innerhalb der teratogenetische Noxen ihre Wirksamkeit entfalten können (12o).

Die Entwicklung eines adäquaten Testmodells für teratogenetische Wirksamkeiten erfordert (H o f f m a n n, F r a z e r, v. K r e y b i g) (13)

1. die Wahl einer geeigneten Tierart im Rahmen passender Umweltbedingungen,

2. eine Testerarbeitung in Kenntnis der Entwicklungsdynamik,

3. Klärung der pharmakologischen Voraussetzung der Prüfsubstanz.

Das Verfahren des chronischen Tests, bei dem die Prüfsubstanz bei männlichen und weiblichen Tieren auch schon vor der Paarung gegeben wird, schließt zuviel Imponderabilien ein; beispielsweise kann die Prüfsubstanz zuvor schon eine Infertilität der Elterntiere herbeiführen und ein falsches Bild über die Fertilität abgeben. Die Methode hat ihren Sinn als Basisverfahren, um überhaupt teratogene Wirkungen aufzuspüren (13).

Bei einem weiteren Vorgehen gibt man in steigenden Dosierungen, den Entwicklungsphasen angepaßt, das Medikament und bestimmt die maternale und fetale Letalität (M u r p h y u. W o l l a m).

Hier wirkt die Prüfsubstanz bereits gezielter während eines kurzen Zeitraumes innerhalb der Embryonalentwicklung ein. Definitionsgemäß wird in der Relation zwischen der fetalen und der maternalen Toxicität der Grad der teratogenen Aktivität gesehen. Je mehr sich die beiden Toxicitätsgrade nähern, umso geringer ist die Gefahr der Mißbildung, da die Substanz sowohl den Fetus als auch die Mutter letal angreift (15o). Je größer die Differenz zwischen beiden Toxicitätsgraden wird, umso größer ist der Spielraum für teratogene Aktivität. Eine rein rechnerische Bestimmung einer eventuellen teratogenetischen Dosis eines Pharmakons wird nach der M i s c h i m u r a - Formel bestimmt, wobei die effektive Dosis 5o zur letalen Dosis 5o ins Verhältnis gesetzt wird (143).

$$\log \frac{LD\ 5o}{ED\ 5o} = mg/kg$$

Die teratogenetische Dosis liegt zwischen beiden. Die Werte sind auf ein adultes Tier oder Mensch bezogen, lassen sich aber nicht ohne weiteres auf den Embryo übertragen (143).

Sinnvoll läßt sich eine auf klinische Verhältnisse übertragbare Teratogenität aus den Gesamtrelationen ermitteln. Hierbei werden sowohl die mütterliche DL_{5o} als auch die fetale DL_{5o} sogenannte Dosisfetale Mißbildung - 5o und therapeutische ED 5o ins Verhältnis gesetzt. Die klinische Bedeutung des Befundes wird umso geringer, je weiter die teratogene Dosis von der therapeutischen Dosis entfernt und je näher sie zur mütterlichen DL_{5o} liegt (91).

G o t t s c h e w s k i (13) führte gezielte Untersuchungen am Kaninchen durch und studierte an der normalen Embryogenese einerseits die Entwicklungsphasen und andererseits auch die Dosisabhängigkeit eines teratogenen Effektes. Gleiche Untersuchungen hat v o n K r e y b i g für die Laboratoriumsratte durchgeführt (8o, 81, 82).

II. Die Laboratoriumsratte (69).

Sie bietet sich als Forschungsobjekt im Rahmen allgemeiner Arzneimittelprüfung an; darüber hinaus ist sie relativ widerstandsfähiger gegen Infektionen als beispielsweise die Maus und stellt weniger Ansprüche an die Fütterung.

Die geschlechtsreife Ratte (bei etwa 5o - 7o Tage alten Tieren und einem Gewicht von 6o - 8o g) ist polyöstrisch. Die Brunft der Ratte tritt im Abstand von 4 - 5 Tagen ein. Die Tragzeit beträgt 21 - 23 Tage, wobei als sicheres Anzeichen eine regelmäßige Gewichtszunahme von etwa 2o g pro Woche gilt. Der Uterus ist bei der Ratte als doppelter Schlauch angelegt von etwa 5 cm Länge und 2 - 3 mm Durchmesser. Die Ovarien sind mit der geschlossenen Ovarialkapsel versehen und mit der Tube zum Uterus verbunden. Der Trophoblast entwickelt sich bei den Labornagern zu einer Placenta hämoendothelialis im Vergleich zu einer hämochorialen Form beim Menschen. Bei den Nagern wird die Uterusschleimhaut durch Unterwachsung während der Trächtigkeit erneuert, dadurch ist nur noch eine stielartige Verbindung der Placenta mit dem Uterus gegeben. Es entsteht bei der Ablösung

nur eine kleine Wundfläche, die sehr schnell abheilt und eine baldige nachfolgende Trächtigkeit ermöglicht. Nach dem Wurf ist die Ratte etwa 12 Stunden später bereits wieder brünftig. Dennoch sollten möglichst nicht mehrere Trächtigkeitszeiten kurz hintereinander liegen. Die größte Fertilität liegt zwischen dem 15o.und 3oo. Tag. Ein Zuchtweibchen sollte nie mehr als 7 mal werfen. Die Menopause liegt im Alter von 16 Monaten.

Bei der Geburt wird vom Muttertier die Nabelschnur durchbissen. Bei schweren Geburten hilft das Muttertier mit den Zähnen nach und zieht das Junge heraus, dadurch sind Haematome am Kopf und Verletzungen erklärbar. Wenn es dabei zur Tötung des Tieres kommt, wird es häufig später vom Muttertier, ebenso wie grundsätzlich die Placenta, aufgefressen.

Das Geburtsgewicht der Jungtiere liegt zwischen 4,5 und 6 g. Häufig sind die ausgangsnab im Uterus vorn sitzenden Jungen größer angelegt. Das Junge ist zunächst rot, dann rosig und vollkommen haarlos. Augen und Ohren sind geschlossen, es besteht ein kurzer Schwanz.

Bei Inzuchtzüchtungen erreicht man etwa ab der 2o. Generation eine genetisch hinreichende Einheitlichkeit des Zuchtstammes (69).

III. Versuchsanordnung

1) Der Erfolg des Tierexperimentes unterliegt der Präzision der methodischen Gestaltung; speziell einer weitgehenden Uniformierung der Variationen des Tiergutes, ohne die eine

Anwendung statistischer Methoden zur Auswertung nicht möglich ist. Dem dient die Verwendung von genetisch - einheitlichem Tiermaterial, deren Merkmale einer Normalverteilung entsprechen.

Durch Einheitlichkeit in der Durchführung, besonders der Rattenhaltung und Fütterung, mit einer Einheitsdiät wird die Reproduzierbarkeit unter gleichen Bedingungen ermöglicht (28).

a) Tiere

Eine möglichst geringe individuelle Variation wird erzielt durch Bruder-Schwester-Paarung in strenger Inzucht, wie D r u c k r e y sie seit 1937 durchführt (28).

In unserem Versuch verwendeten wir den Rattenstamm BD II.

Die Annahme, die strenge Inzucht führe über viele Generationen automatisch zu einem einheitlichen Stamm, ist nach D r u c k r e y gewagt, da sich eine Mischerbigkeit über viele Generationen fortsetzen und speziell bei Albinos, um die es sich hier handelt, nie im Phänotyp manifest werden kann. Daher ist eine genaue chromosomale Definition nötig. Für unseren Stamm ist die Erbformel für das Pigmentierungssystem

" c c P P a a h h ".

Am Anfang des offenbar biochemischen Pigmentierungssystems steht der Chromogenfaktor, dessen rezessive Form " c " stets zu Albinos führt, unabhängig von den weiteren Faktoren.

" P " stellt einen dominanten Pigmentierungsfaktor dar, der dunkle Pigmente unterdrückt und hellrote Augenfarbe bedingt (pink-eyed).

Als drittes Farbgen folgt der Agouti-Wildfarbenfaktor, der hier rezessiv " a " ist; damit werden die Tiere dunkel (non agouti). Der Scheckungsfaktor würde hier rezessiv " h " (houded) ein Haubenmuster bedingen. Jedoch werden durch " P " schon alle weiteren Pigmentierungsmöglichkeiten ausgeschaltet, so daß es sich hier um Albinos mit hellroten Augen handelt.

Durch diese Verwendung eines einheitlichen definierten Tierstammes ergibt sich als weiteres der Vorteil, daß wir mit wenigen Versuchstieren auskommen, da entsprechend der Formel:

$$\epsilon = \frac{S}{\sqrt{N}}$$

die benötigte Tierzahl (N) für die verlangte Genauigkeit eines statistischen Mittelwertes (ϵ) bei Verringerung der individuellen Variation (S) nicht einfach, sondern quadratisch abnimmt (28).

Wir verwendeten im Versuch kräftige, männliche Tiere, deren Fertilität aus anderen Versuchen gesichert war.

Bei den Weibchen handelte es sich um junge Tiere (mindestens aber 4 - 6 Monate alt).

Bei einigen war aus vorangegangenen Würfen die Fertilität schon gesichert. Es ist zu berücksichtigen, daß die Wurfgröße bei mehr-

maligem Trächtigsein von einer geringen Zahl an zunimmt, um dann wieder abzufallen (69).

2) Fütterung und Haltung.

Die Ratte ist sehr vitaminmangelempfindlich; eine Zucht ist weiterhin ohne tierisches Eiweiß nicht möglich (69). Sichere Richtlinien für die Ernährung der Laboratoriumsratten gehen aus der amtlichen Druckschrift des Amerikanischen Landwirtschaftsministeriums ("Bureau of Animal Industrie" vom Oktober 1950 hervor (Raising laboratory rats and mice) (69).

Daß verschiedene Ernährungsformen unterschiedliche Ergebnisse bedingen können, wurde bereits von W a r b u r t o n (91) beobachtet. Die Ernährung der Versuchstiere wirkt sich also unmittelbar auf die Reaktionsbereitschaft aus und nimmt damit Einfluß auf das Versuchsergebnis.

Die von uns verwendete Diät erfüllt die von P l u v i e r aufgestellten Forderungen an eine Standard-Diät weitgehend. Es handelt sich um eine von B r o c k und Mitarbeitern (12) über größere Versuchsreihen getestete Altromin-R-Diät. Diese setzt sich folgendermaßen zusammen:

Rohproteine	19,2%
Rohfaser	5,3%
Fett	4,2%
Asche	6,5%
N-freie Extraktstoffe	45,2%

hoher Vitamingehalt
(Herstellerfirma Altrogge, Futtermittel, Lage/Lippe), (2).

Das Futter erhielten die Tiere als Pellets in Drahttraufen ad libitum. Zur Tränkung wurde Leitungswasser in Glasflaschen gegeben, ebenfalls ad libitum.

Wir glauben, hiermit ernährungsbedingte Fehler weitgehend ausgeschaltet zu haben.

Die Tiere wurden in einem gut lüftbaren Tierstall gehalten in "Brovo - Kunststoffklarsichtboxen", die mit Spänen ausgestreut waren (Raumtemperatur bei etwa 2o - 23° Celsius, relative Luftfeuchtigkeit bei 5o%). Es wurden jeweils 2 Weibchen mit einem Männchen eine Woche zusammengesetzt. Die Käfige wurden 2 x wöchentlich gereinigt. Die Tiere wurden in regelmässigen Abständen gewogen und durch vorsichtiges Palpieren versucht, eine Trächtigkeit festzustellen. Trächtige Tiere wurden in Einzelboxen gesetzt und täglich kontrolliert.

3) Medikamentöse Behandlung.

In therapie-adäquatem Vorgehen wurde, umgerechnet auf Grammgewichte, den Ratten Daraprim, Durenat und Erycin gegeben. Ab dem 5. Tag nach Versuchsbeginn wurde den Weibchen mit der Schlundsonde Daraprim und Durenat zugeführt, und zwar 14 mal in gleichbleibender Anfangsdosierung. Danach erfolgte in entsprechender Dosierung die Gabe von Erycin i.m., längstens bis zum 33. Tag; die Dosierungen gingen von der einfachen über die 3- bis zur 5- und 1o-fachen therapieadäquaten Dosierung. Weiterhin wurden, ebenfalls beginnend vom 5. Tag

nach Zusammensetzen der Tiere, die Medikamente in Einzeltests in den entsprechenden Dosierungen untersucht.

IV. Darstellung sämtlicher Versuche.

Die Gesamtuntersuchung wurde in einzelne Versuchsgruppen unterteilt, in denen ohne Medikamente gearbeitet wurde oder mit therapieadäquater Dosis bzw. einem Vielfachen derselben oder auch Muttertiere nach früherer Behandlung bezüglich der Fertilität beobachtet wurden.

Einteilung in Versuchsgruppen

	Versuchs-Tiere	Kontroll-Tiere
1. ohne Dosierung (Leerversuch)	51	-
2. 1-f. therapiead. in Komb.	2o	2o
3. 3-f. therapiead. in Komb.	3o	15
4. 5-f. therapiead. Daraprim	6	-
1o-f. therapiead. Daraprim	6	15
5. Fertilitätsvers. (o. Medikation)	5	156
	Gesamtkontrollen zum Vergleich	
6. 3-f. therapiead. in Komb. (Wiederhol. v. Vers. 3)	3o	2o
7. 3-f. therapiead. Daraprim	1o	1o
8. 3-f. therapiead. Durenat	1o	1o
9. 3-f. therapiead. Erycin	1o	1o

1o.	1-f. therapiead. Daraprim	1o)	-
	3-f. therapiead. Daraprim	1o	1o
	5-f. therapiead. Daraprim	1o)	-
11.	1-f. therapiead. Durenat	1o)	-
	3-f. therapiead. Durenat	1o	1o
	5-f. therapiead. Durenat	1o)	-
12.	1-f. therapiead. Erycin	1o)	-
	3-f. therapiead. Erycin	1o	1o
	5-f. therapiead. Erycin	1o)	-

Beobachtungsmerkmale waren:

Bei den Muttertieren:

a) Die äußere Beobachtung und Palpation der Tiere auf Anzeichen einer Trächtigkeit.

b) Die Gewichtskontrolle, die einen Anhalt über die Trächtigkeit bzw. den Verlauf derselben ergaben.

Eine wöchentliche Zunahme von 2o g gilt als sicheres Zeichen einer Trächtigkeit bei einer Ratte. Bei Gewichtsstürzen wurde seziert.

c) Die Sektion der Tiere und makroskopische Inspektion der Schläuche; seziert wurde bei Gewichtsstürzen bzw. später auch grundsätzlich nach dem Austragen der Tiere.

d) Anfärbung der Implantationsstelle in den Schläuchen (aber erst ab der zweiten Versuchshälfte) auch bei den Tieren, die bereits geworfen hatten; aus der Differenz zwischen Wurf und Implantationsstellen ergab

sich die Anzahl der Resorptionen. Es wurden die rein makroskopischen Beobachtungen aus den ersten Versuchen mit gleichen Bildern aus späteren Gruppen verglichen, in denen die Implantation durch Anfärbung nachgewiesen war.

e) Die Wurfmenge der Muttertiere und die Fertilität wurden festgehalten.

Bei den Jungtieren:

a) Untersuchung der neugeborenen Tiere auf grob sichtbare Mißbildungen.

b) Feststellung der Anzahl der Lebend- und der Totgeborenen.

c) Feststellung des Geburtsgewichtes; dieses liegt normalerweise bei Ratten zwischen 4,5 und 6 g.

d) Beobachtung der postnatalen Entwicklung über einen Zeitraum von 14 Tagen.

e) Feststellung während des gleichen Zeitraumes, wie hoch die postnatale Sterblichkeit bei den neugeborenen Tieren war.

f) Es wurden von grob sichtbaren Mißbildungen röntgenologische und fotografische Aufnahmen angefertigt.

Erster Versuch:

Zur Schaffung von Basiswerten und Aufstellung eines Kontrollkollektives erfolgte der Versuch 1 ohne Anwendung von Medikamenten.

Männliche und weibliche Tiere wurden für 14 Tage zusammengesetzt im Verhältnis 1:3, danach wurden die männlichen Tiere den Käfigen wieder entnommen.

Am Versuch waren 51 weibliche Tiere beteiligt, wovon 41 warfen. Die Gesamtwurfmenge, d.h. die Anzahl der Jungtiere betrug 256. Hiervon waren 6 (von einem Muttertier) tot geboren = 3,5%. Die Fertilität der Muttertiere war also 87%, die Wurfzahl pro Muttertier 6,2, auf die Gesamttierzahl umgerechnet 5,o. Grob sichtbare Mißbildungen wurden nicht beobachtet.

Das Durchschnittsausgangsgewicht der Muttertiere betrug 191,8 g, die prozentuale Gewichtszunahme pro Woche bei den trächtigen 9%, bei denen, die später nicht warfen (Infertilen) 1%. Damit lag bei den trächtigen Tieren die wöchentliche Gewichtszunahme knapp unter der 2o-g-Grenze, während sie bei den nichtträchtigen Tieren deutlich tiefer lagen, d.h., daß die Gewichtskurve hier einen Parameter für die Feststellung der Trächtigkeit darstellt. Bei zwei Tieren kam es in der zweiten Woche zu einem massiven Gewichtssturz. Diese Tiere warfen später nicht.

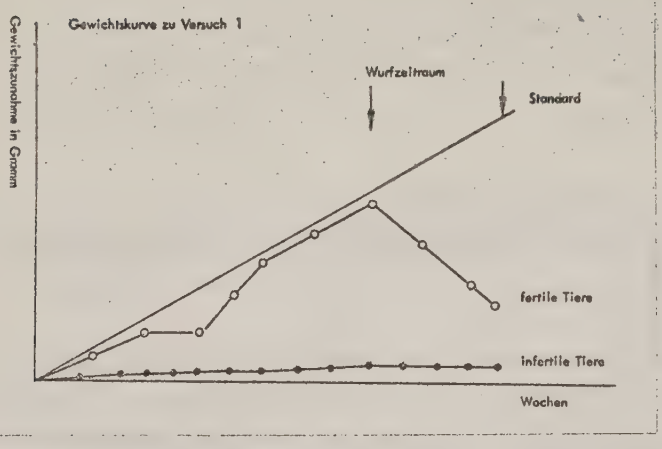

Abb. 1 - Gewichtskurvenverlauf zu Versuch 1.

Zweiter Versuch:

Hier handelt es sich um 2o Versuchs- und 2o Kontrolltiere. Bei den 2o Versuchstieren wurde ab dem 5. Tag nach Versuchsbeginn mit der Verabreichung von Daraprim und Durenat per Schlundsonde in gewichtsadäquater Dosierung begonnen.

Tabelle 4: Gewichtsadäquate, therapeutische und experimentelle Dosis:

klinisch	o,1	g	Daraprim	tgl.	14 Tage/	6o	kg	Pat.
	1,o	g	Durenat	tgl.	14 Tage/	6o	kg	Pat.
	1,o	g	Erycin	tgl.	14 Tage/	6o	kg	Pat.
experimentelle	o,17	mg	Daraprim	tgl.	14 Tage/	1oo	g	Ratte
	1,7o	mg	Durenat	tgl.	14 Tage/	1oo	g	Ratte
	1,7o	mg	Erycin	tgl.	14 Tage/	1oo	g	Ratte

Danach erfolgte ab dem 18. Tag bis zum Wurftermin oder insgesamt 14 Tage lang i.m.Injektion von Erycin. Die männlichen Tiere wurden ab diesem Versuch bei den weiblichen Tieren nur noch 1o Tage belassen.

Von den 2o Versuchstieren warfen 13 (= Fertilität 65%),
von den 2o Kontrolltieren warfen 11 (= Fertilität 55,2%).

Bei den Versuchstieren wurden insgesamt 114 Junge, davon 8 tot geboren, bei den Kontrolltieren insgesamt 85 Junge, davon 6 tot.

Grob sichtbare Mißbildungen wurden in keiner der beiden Gruppen festgestellt.

Die Wurfzahl lag bei den Versuchsmuttertieren bei 8,8, bei den Kontrolltieren bei 7,7.

Das Anfangsdurchschnittsgewicht betrug bei den Versuchstieren 2o2,4 g, bei den Kontrolltieren 2o5,1 g.

Die prozentuale Gewichtszunahme innerhalb einer Woche betrug bei den Versuchstieren, die fertil waren, 21%, bei den infertilen Versuchstieren 6,6%, bei den fertilen Kontrolltieren 9%, bei den infertilen Kontrolltieren 7,9%. Der Anteil der Totgeborenen war bei den Versuchstieren 7,o%, bei den Kontrolltieren 7,o8%.
Es bestanden also keine wesentlichen Unterschiede. Das Geburtsgewicht der Jungtiere betrug in der behandelten Gruppe 5,4 g im Mittel und bei den unbehandelten 5,o g im Mittel, lag somit also innerhalb der Geburtsgewichtsnorm.

Bei den Versuchstieren waren nach 2 Wochen 7 Tiere = 6,6% der Ausgangszahl, bei den Kontrolltieren 12 = 15,1% verstorben.

Es fiel weiterhin auf, daß die Entwicklung der Jungen aus der behandelten Gruppe deutlich unterschiedlich war.

Eine Staffelung der Versuchstiere nach der erhaltenen Dosis in der Relation zur Wurfzahl ergab keinen Zusammenhang zwischen diesen beiden Parametern.

Aus dem Vorversuch hatten wir Tiere übernommen, die zuvor unbehandelt und hier als Versuchstiere liefen.

Wir können nun 4 Gruppen bilden:

a) Tiere im Vorversuch fertil - jetzt auch
b) Tiere im Vorversuch fertil - jetzt nicht
c) Tiere im Vorversuch infertil - jetzt auch
d) Tiere im Vorversuch infertil - jetzt nicht

Zu a):
17 Tiere, die im Vorversuch warfen, warfen jetzt auch, und zwar 7 bei den Kontrolltieren und 1o bei den Versuchstieren. Insgesamt war die Wurfzahl höher als im Vorversuch. Nur bei 2 Tieren war die Wurfzahl etwas geringer.

Tabelle 5: Vergleich der Fertilität in 2 Versuchen bei Tieren der Gruppe a.

Versuchstiere			Kontrolltiere		
Nr.	Vorvers.	jetzt	Nr.	Vorversuch	jetzt
1326	1o	13	1303	5	1o
97o	6	8	1302	4	1o
1313	3	1o	1307	2	11
1311	5	12	1773	3	5

Forts. Tabelle 5

Versuchstiere			Kontrolltiere		
Nr.	Vorversuch	jetzt	Nr.	Vorversuch	jetzt
1321	5	7	1320	5	7
1305	3	9	1301	3	8
967	10	11	1304	4	12
1314	10	9			
1325	8	2			
1174	8	13			

Zu b):

Es handelt sich um 7 Tiere, die im Vorversuch fertil waren, jetzt aber kein Junges warfen; davon waren 2 bei den Kontroll- und 5 bei den Versuchstieren.

Tabelle 6: Vergleich der Fertilität in 2 Versuchen bei Tieren der Gruppe b.

Versuchstiere			Kontrolltiere		
Nr.	Vorversuch	jetzt	Nr.	Vorversuch	jetzt
1310	1	0	1330	8	0
1318	6	0	1327	8	0
1322	1	0			
965	9	0			
968	12	0			

Zu c):

Hier sind es 2 Tiere, die im Vorversuch keine Jungen warfen und ebenso jetzt nicht (beide Tiere waren bei den Kontrolltieren).

Tabelle 7: Vergleich der Fertilität in 2 Versuchen bei Tieren der Gruppe c.

Kontrolltiere

Nr.	Vorversuch	jetzt
1315	o	o
1324	o	o

Zu d):

Es handelt sich um 1 Tier, das im Vorversuch nicht geworfen hatte, jetzt aber 8 Junge warf.

Tabelle 8: Übersichtstabelle der Tiergruppen a - c.

	a)	b)	c)	d)	gesamt)
Versuchstiere	1o	5	o	o	15
Kontrolltiere	7	2	2	1	12

Daraus ist abzulesen, daß Versuchstiere mit und ohne Medikation (1-fache kombinierte Behandlung) von ihrer Fertilität nichts einbüßten. Es warfen nämlich von den aus den Vorversuchen stammenden Tieren bei den Versuchstieren 1/3 und bei den Kontrolltieren weniger als 1/3 nicht. Insgesamt warfen aber die Versuchstiere, die schon am Vorversuch teilgenommen hatten unter der Medikation jetzt nicht weniger, sondern sogar mehr. Die Wurfzahl lag bei den Kontroll- und Versuchstieren höher als im Vorversuch. Miteinander verglichen warfen die Versuchstiere mehr als die Kontrolltiere.
Von ihrer Fertilität auch im Vergleich zum Vorversuch haben die behandelten Tiere offensichtlich nichts eingebüßt,

a) da kein signifikanter Unterschied zum Erstversuch entstand und

b) die Versuchstiere im Versuch selbst ein besseres Ergebnis erzielten als die Kontrolltiere.

Die Überlebensrate der Jungtiere zeigt einmal eine massive Streuung, zum anderen besteht ein beweiskonträrer Effekt darin, daß die Überlebens-Chancen der Jungen aus der Kontrollgruppe offenbar schlechter waren, als die aus der Versuchsgruppe, wahrscheinlich ein Zufallsergebnis. Ebenso war der Totgeborenenanteil bei den Versuchs- und Kontrolltieren höher als im Vorversuch. Es bestand zwar untereinander keine wesentliche Differenz, aber gegenüber dem ersten Versuch. Sicher spielt hier auch die wesentlich geringere Tierzahl im Versuch eine Rolle (1. Versuch 51 Tiere, hier in jeder Gruppe nur 2o Tiere).

Die Gewichtskurve zeigte speziell bei den Versuchstieren einen regelrechten Verlauf mit typischem Anstieg und entsprechendem Abfall während der Zeit der Würfe. Ein gleichgearteter Verlauf, allerdings weit unter der Normgrenze, war auch für die fertilen Kontrolltiere festzustellen. Die infertilen Kontroll- und Versuchstiere hatten einen vollkommen untypischen Gewichtskurvenverlauf.

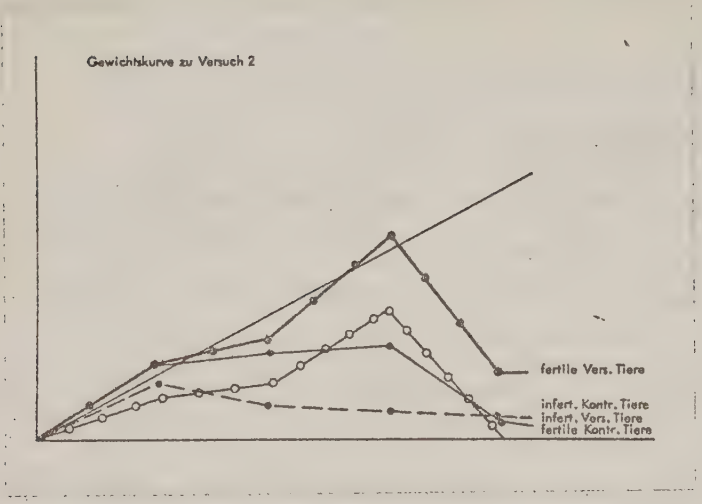

Abb. 2 - Gewichtskurvenverlauf zu Versuch 2.

Dritter Versuch:

Tabelle 9: 3-fach therapieadäquate Dosis in Kombination:

o,5 mg Daraprim pro/die 14 Tage lang pro 1oo g Ratte
5,1 mg Durenat pro/die 14 Tage lang pro 1oo g Ratte
5,1 mg Erycin pro/die 14 Tage lang pro 1oo g Ratte

In gleicher Weise wie im Vorversuch wurden nun 3o Versuchs- und 15 Kontrolltiere mit männlichen Tieren zusammengesetzt und ab dem 5. Tag mit der 3-fach therapieadäquaten Dosis Daraprim, Durenat und später Erycin behandelt.

Von den Versuchstieren warf keines. Fertilität = o%.
Von den Kontrolltieren warfen 1o. Fertilität = 67%.

Die Gesamtwurfmenge betrug entsprechend bei den Versuchtieren 0 und bei den Kontrolltieren 63.
Die Wurfzahl pro Muttertier lag bei den Versuchstieren bei 0 und bei den Kontrolltieren bei 6,3.
Der Totgeborenenanteil betrug bei den Kontrolltieren 4 = 6,3%.
Die Sterblichkeit der Kontrolljungen lag bei 8,5%.

Die Versuchstiere wurden seziert. In 12 Fällen ergab der Sektionsbefund den Verdacht der Resorption, in 15 weiteren Fällen bestand die Möglichkeit, daß eine Resorption stattgehabt hatte.

Der Gewichtskurvenverlauf zeigte bei den fertilen Kontrolltieren einen ganz typischen Verlauf. Bei den Versuchstieren verlief die Kurve flach mit einem kleinen Anstieg am Ende der 3. Woche. Ein vollkommen untypischer Verlauf bestand bei den infertilen Kontrolltieren; hier stieg die Kurve kontinuierlich, aber weit unter der Normgrenze an.

Im Versuch 3 fanden sich weiterhin 15 Versuchstiere, die im Vorversuch 2 in der Kontrollgruppe waren. Hier ließ sich wiederum ein Vergleich im Hinblick auf eine Beeinträchtigung der Fertilität anstellen.

Tabelle 1o: Vergleich der Fertilität von Tieren über 2 Versuche.

Tier-Nr.	Wurf im Versuch 2	Wurf im Versuch 3
1307	11	o
1302	1o	o
1303	1o	o
1327	o	o
1330	o	o
1320	7	o

Forts. Tabelle 1o

Tier-Nr.	Wurf im Versuch 2	Wurf im Versuch 3
13o1	8	o
523	1	o
1328	o	o
52o	o	o
521	6	o
13o4	12	o
522	o	o
1459	7	o

Die Infertilität der Versuchstiere im Versuch 3 war sowohl gegenüber der gleichzeitig laufenden Kontrollgruppe als auch im Vergleich untereinander zwischen den Tieren, die im Vorversuch und im Versuch 3 liefen evident.

Es gingen auch weiterhin 2 Versuchstiere während der Zeit der Behandlung mit Durenat und Daraprim, ein weiteres später ein. Das Gewicht der Jungtiere aus der Kontrollgruppe lag mit 5,5 g im Normbereich.

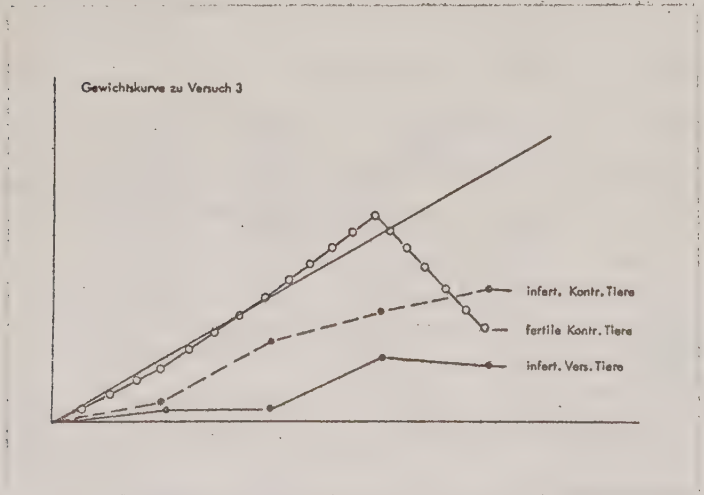

Abb. 3: Gewichtskurvenverlauf Versuch 3

Vierter Versuch:

Man hatte aus dem Vorversuch den Eindruck, daß das Erycin wohl an der Resorption nicht beteiligt war. Es kamen also im wesentlichen Durenat und Daraprim in Frage, wobei eben das Daraprim das toxischere von der Substanz her ist. Es wurde in einem weiteren separaten Versuch das Daraprim in verschieden hohen Dosierungen (5-fach und 1o-fach) ausgetestet.

a) 5-fach therapieadäquate Daraprim-Dosierung
= o,85 mg/pro die pro 1oo g Ratte 14 x.

Es handelte sich um 6 Versuchstiere, von denen keines warf, die Fertilität also gleich O war.

Bei der Sektion zeigten sich Schläuche, die zum Teil größer als normal, gallertig aufgetrieben und stark vaskularisiert waren. Darin fanden sich mehrfach auffallend dunklere Stellen in ein und demselben Schlauch.
Es mußte bei einem großen Teil angenommen werden, daß Früchte resorbiert waren, und zwar in 5 von 6 Fällen. In einem weiteren Falle ergab sich nur die Wahrscheinlichkeit, daß eine Resorption stattgehabt hatte.
Die Gewichtskurve verlief fast typisch, wie die der fertilen Kontrolltiere.
Zur Kontrolle wurden die Tiere des Vorversuches herangezogen, bei denen eine Fertilität von 67% vorlag und ein typischer Gewichtskurvenverlauf.

b) 1o-fach therapieadäquate Daraprim-Dosierung
= 1,7 mg/pro die pro 1oo g Ratte 14 x.

Es handelte sich hier um 6 Versuchstiere, die mit der 1o-fach therapieadäquaten Dosierung behandelt wurden. Die Tiere warfen allesamt nicht. Die Sektion ergab gleiche Befunde wie unter 4 a).

Es mußte in 3 Fällen eine Resorption angenommen werden, in zwei weiteren Fällen die Wahrscheinlichkeit, in einem weiteren Fall war sie nicht wahrscheinlich.

Auch hier verlief die Gewichtskurve in gleicher Weise wie unter 4 a).

Anzunehmen wäre, daß die Folge der hohen Dosierung die völlige Infertilität der Versuchstiere ist.

Der Gewichtskurvenverlauf ist unverständlich und nicht einzuordnen.

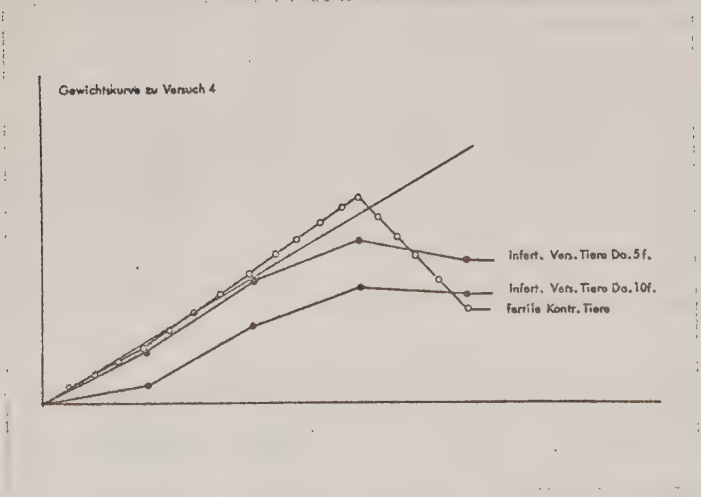

Abb. 4: Gewichtskurvenverlauf Versuch 4.

Fünfter Versuch:

Hier ging es darum festzustellen, ob nach vorher erfolgter Behandlung später bei den Muttertieren noch Folgen bezüglich der Fertilität oder auch Mißbildungen bei den Jungen auftreten.

Es wurden aus Versuch 2 (1-fach therapieadäquate Dosis) 1o Tiere, die dort geworfen hatten, erneut ohne Behandlung in einen Versuch genommen. Sie wurden mit männlichen Tieren für 1 Woche zusammengesetzt und danach getrennt und blieben für die Dauer des Versuches unbehandelt.

Von den 1o Versuchstieren warfen 8, also 8o% Fertilität. Die Gesamtwurfzahl betrug 73. Jedes Muttertier warf im Schnitt 9 Junge. Mißbildungen konnten wir an den Jungtieren nicht feststellen. Der Totgeborenenanteil betrug 6,8%. Das Durchschnittsgewicht der Jungtiere lag bei 5,9 g, also innerhalb der Normbreite. Auch die Überlebensrate war gut. Es starben insgesamt 7 Tiere. Die Sterblichkeit lag somit bei 1o,3%. Die Gewichtskurve verlief bei den fertilen Tieren in typischer Weise, während bei den Tieren, die nicht warfen, die Gewichtskurve nach anfänglichem Anstieg kontinuierlich ab der 2. Woche abfiel.

Aus der Tabelle war vergleichsweise zu entnehmen, wieviel der Tiere im Vorversuch, ja sogar im ersten Versuch warfen, da ein Teil dieser Tiere bereits im ersten Versuch ohne Therapie lief. Es ist hier also ein recht guter Vergleich möglich. Zu vermerken ist, daß im Versuch 5 nur Tiere genommen wurden, die im Versuch 2 vollkommen warfen, daher erklärt sich die höhere Wurfzahl und auch die höhere Fertilität im Versuch 2.

Tabelle 11: Vergleich derselben Tiere über 3 Versuche (1, 2, 5).

Parameter	Versuch		
	1	2	5
Gesamtwurfzahl	57	96	5
Fertilität	8o%	1oo%	8o%
Totgeborenenanteil	o-o%	6= 6,25%	5= 6,8%
Durchschnittsgeburtsgewicht	-	5,3%	5,9
Sterblichkeit der Jungtiere	-	7,8%	9,7%

Es scheinen also keine bleibenden Schäden zu entstehen bezüglich der Fertilität der Muttertiere und der Lebensfähigkeit der Jungtiere durch eine therapieadäquate Dosierung gegen Toxoplasmose.

Die aus einem 1oo%igen Wurfkollektiv von Versuch 2 ausgesuchten Tiere warfen zu 8o%. Das fällt in den normalen Bereich der Fertilität sämtlicher Kontrolltiere. Auch bei der Beobachtung der Jungtiere ergaben sich keine Abweichungen, die auf eine Spätschädigung schliessen ließen.

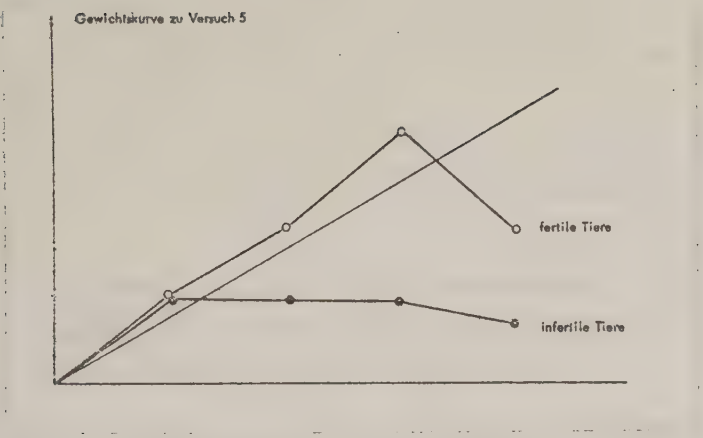

Abb. 5: Gewichtskurvenverlauf Versuch 5.

Sechster Versuch:

Hierbei handelt es sich um eine Wiederholung des Versuches 3, in dem eine kombinierte 3-fach therapieadäquate Therapie bei den Muttertieren angewendet wurde (s. Tabelle 9).

Der Versuch erfolgte zur Abklärung, ob das in Versuch 3 und auch später in 4 gefundene Ergebnis (totale Infertilität) nur ein Zufallsbefund war.
Es handelte sich in diesem Versuch um 2o Versuchstiere und 1o Kontrolltiere. Von den Versuchstieren warf wiederum keines. Bei den Kontrollen warfen 8, also 8o% Fertilität.
Die Gesamtwurfmenge bei den Kontrolltieren betrug 55, somit entsprechend eine Wurfzahl pro Muttertier von 6,9. Alle Jungen waren lebend geboren. Der Totgeborenenanteil betrug also 0%.

Bei der i.m. und sc. Anwendung des Erycins zeigten sich schon nach wenigen Injektionen Spritzabszesse. Die Versuchstiere waren nach den Injektionen häufig träger und schlapper als die unbehandelten Kontrolltiere. Zwei Versuchstiere (421 und 422) gingen am 23. Versuchstag ein. Bei der Sektion zeigten sich kleine Schläuche, die offenbar leer waren, kein sicherer Anhalt für eine Trächtigkeit.

Die Gewichtskurven zeigten untereinander keine signifikanten Unterschiede. Es fiel der deutlich steilere Anstieg der trächtigen Kontrolltiere auf und der ebenfalls stärkere Abfall nach dem Wurf.

Bei den Versuchstieren lagen die Kurven sowohl der als nicht trächtig vermuteten als auch der als trächtig vermuteten Tiere dicht beieinander, und zeigten ebenfalls einen kontinuierlichen Anstieg, der aber bei weitem nicht die Hälfte der Normhöhe erreichte. In gleicher Weise verlief auch die Kurve der nicht trächtigen Kontrolltiere. Wenn auch hier zwischen den trächtigen und nicht trächtigen Tiere kein allzu großer Unterschied besteht, so fällt doch auf, daß die nicht trächtigen Gewichtskurven ausgesprochen dicht beieinander liegen, z.T. sogar den gleichen Verlauf haben und sich von allen als einzige die Kurve der trächtigen Kontrolltiere abhebt.

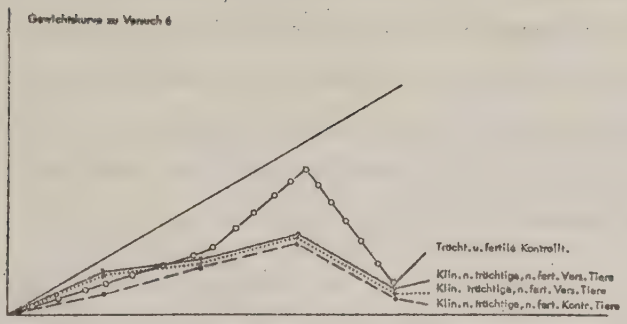

Abb. 6: Gewichtskurvenverlauf Versuch 6.

Klinisch war sicher bei folgenden Tieren eine Trächtigkeit während der Beobachtungszeit bis zum 17. Tag angenommen worden: 922, 919, 913, 91o, 224, 219, 423, 422, 421, 42o, 476, 477, 478, 92o, 424, 912, also insgesamt in 16 von 2o Fällen, gesichert durch Palpation.

Nachdem am 39. Tag noch kein Versuchstier geworfen hatte, wurden sämtliche noch lebenden Versuchstiere seziert. Dabei wurden ähnliche makroskopische Beobachtungen an Schläuchen gemacht wie in Versuch 3 (verdächtige, aufgetriebene, große rötlich imbibierte Schläuche, unterteilt durch kleine Einschnürungen, offenbar einzelne Implantationspartien). Je nach Verdächtigungsgrad wurde nach dem Sektionsbefund Resorption angenommen oder nicht. Dabei ergab sich in 14 der klinisch verdächtigen Fälle auch bei der Sektion der Verdacht darauf, daß eine Trächtigkeit vorge-

legen hat, und hier keine Resorption stattfand. Wir konnten also untereinander vergleichen den klinischen, palpatorischen Befund während der Versuchsdauer mit der Gewichtskurve und dem Sektionsbefund. Hierbei ergab bezüglich der Versuchstiere die Gewichtskurve überhaupt keinen entscheidenden Aufschluß. Lediglich der palpatorische und der Sektionsbefund deckten sich in einer großen Zahl der Fälle.

Das Auffallendste in diesem Versuch war der Rückgang des an sich schon imponierenden Bauchumfanges. Es ist also anhand dieses Parameters anzunehmen, daß in den zuvor genannten Fällen Trächtigkeit vorlag und es zur Resorption kam, somit möglicherweise ein toxischer Effekt der Medikation vorlag.

Siebter, achter und neunter Versuch:

Da es in den Vorversuchen schien, daß eine der 3 Substanzen in der Kombination toxisch gewirkt hatte, sollte nun in diesem Versuch in einer 3-fach therapieadäquaten Dosierung jede Substanz separat getestet werden.

Wir blieben bei der kritisch toxischen Menge (3-fach therapieadäquat). Wichtig ist nun als neu hinzugekommener Beobachtungsparameter, daß wir die Schläuche anfärben konnten und dadurch Implantationsstellen darstellten.

Vorgehen:

Da die Implantationsstellen sich auch noch sehr lange, und zwar 1o Wochen nach dem Wurf, nachweisen ließen, konnten wir relativ lange mit der Sektion zuwarten. In der Regel wurde aber doch nach 4o Tagen, unter Umständen noch früher, seziert. Es wurden alle Muttertiere seziert, auch diejenigen, die geworfen hatten. Die Schläuche wurden exstirpiert und 1o bis 2o Minuten lang in eine 1o%ige Ammonium-Sulfid-Lösung gebracht. Dadurch fällt das an den Implantationsstellen vorhandene Eisen als FeS aus. Die so sichtbaren Implantationsstellen konnten ausgezählt werden. Zusätzlich konnte nach Abspülen auch eine weitere Färbung in einer Lösung, die zu gleichen Teilen aus 1%igem HCL und 2o%igem Kalium-Ferrozyanid bestand, durchgeführt werden. Dadurch wird das Berliner-Blau in ein Turnbull-Blau überführt. Diese Färbung empfiehlt sich für alle Tiere, bei denen der Wurf etwa 2 Wochen zurückliegt.(78).

Abb. 7: Darstellung von Implantationsstellen im Rattenuterus.

Es konnten nun die ausgezählten Implantationsstellen ins Verhältnis zu den erfolgten Würfen gesetzt werden. Entstehende Differenzen wurden als Resorptionen gewertet. Im Extremfall gab die Zahl der Implantationen gleichzeitig auch die Zahl der Resorptionen an.

Zunächst wurde in Versuch 7 eine 3-fach therapieadäquate Daraprim-Dosierung (o,5 mg Daraprim pro/die 14 Tage lang pro 1oo g Ratte) bei 1o Versuchstieren angewendet, denen 1o unbehandelte Kontrolltiere gegenüberstanden. Von den 1o Versuchstieren warf eines, Fertilität also 1o%, von den Kontrolltieren 7, Fertilität also 7o%.

Bei den 11 Jungen des behandelten Muttertieres handelte es sich allesamt um Mißbildungen im Gesichts-Schädel-Bereich, und zwar um eine Minus-Variante des Unterkiefers. Von diesen 11 Tieren wurden 8 tot geboren. Das Durchschnittsgeburtsgewicht lag bei 4,o g an der unteren Normgrenze. Die Tiere wurden in Formalin gelegt.
Die Fotografien (Abb. 14) lassen die Minus-Variante des Unterkiefers gegenüber einem Normaltier deutlich erkennen. In gleicher Weise zeigt auch die Röntgendarstellung (Abb. 15) der Skelettanlage im Vergleich zu einem Normaltier deutlich die Veränderung. Die mißgebildeten Tiere waren insgesamt kleiner als beispielsweise die Jungen aus der Kontrollgruppe. In der Kontrollgruppe hatten 7 Kontrolltiere 53 Junge, davon 4 tot (Totgeborenenanteil 7,6%).
Die Sterblichkeit der Kontrolltiere lag während der Beobachtungszeit von etwa 2 Wochen bei 2o,4%; es waren 1o von 49 Lebendgeborenen eingegangen.

Alle Versuchs- und Kontrolltiere wurden seziert und nach Entnahme der Schläuche die Implantationsstellen angefärbt und ausgezählt. Dabei ergaben sich bei den Versuchstieren 1o Tiere mit Implantationsstellen, insgesamt also 67. Es hatten also 9 Tiere resorbiert, und zwar insgesamt 56 Resorptionen. Auch bei dem Muttertier, das die 11 mißgebildeten Jungen warf, fanden sich noch 3 Resorptionen. In gleicher Weise ergaben sich für die Kontrolltiere bei 8 von 1o insgesamt 57 Implantationsstellen; bei 53 geworfenen Jungen bedeutet dies 4 Resorptionen.

Bei der Sektion ließ sich Übereinstimmung in folgenden Beobachtungen finden: makroskopisch große Schläuche, stark vaskularisiert mit hellen und dunkleren Stellen abwechselnd, entsprachen im Färbepräparat solchen mit Implantationen.
Kleine dünne, nicht vaskularisierte blasse Schläuche zeigten auch keine Implantationsstellen.

Evident ist hier die geringe Fertilität mit 1o% bei den Versuchstieren, die hohe Resorptionszahl, die Mißbildungen bei den Jungen eines behandelten Muttertieres und die recht hohe Totgeborenen-Quote mit 7o%.

Auch aus dem Gewichtskurvenverlauf ließen sich einige Besonderheiten erlesen. Die Gewichtskurve der Versuchstiere verlief in einer völlig untypischen Weise bogenförmig mit einem Abfall ab der zweiten Woche. Im Vergleich dazu verlief die Gewichtskurve des Muttertieres, das 11 mißgebildete Junge warf, typisch mit entsprechendem Anstieg und Abfall. Etwas retardiert war der Anstieg in der ersten und zweiten Woche, danach gelangte er dann

schnell zur Norm. Möglicherweise liegt im Zeitraum der ersten und zweiten Woche der Zeitpunkt der Resorptionen, denn auch bei diesem Tier lagen ja 3 Resorptionen vor.

Die Gewichtskurve der tragenden und werfenden Kontrolltiere zeigte einen ganz typischen Verlauf, während die Gewichtskurve der nicht werfenden Kontrolltiere fast paralell zur Grundlinie verlief.
Es ließ sich weiterhin weitestgehend Übereinstimmung im Gewichtskurvenverlauf, im klinisch, palpatorischen Eindruck der Trächtigkeit und den später nachgewiesenen Implantationen erzielen. Bei 1o Tieren stimmten alle 3 Parameter in 6 Fällen überein. Schwierigkeiten in der Beurteilung und Diskrepanzen bezüglich der einzelnen Parametern ergaben sich in 4 Fällen, in denen es sich, wie sich nachher zeigte, auch nur um 1 bis maximal 3 Implantationen gehandelt hatte, also der klinische Eindruck nicht so imponierend sein konnte und auch der Gewichtsanstieg nicht so stark war.

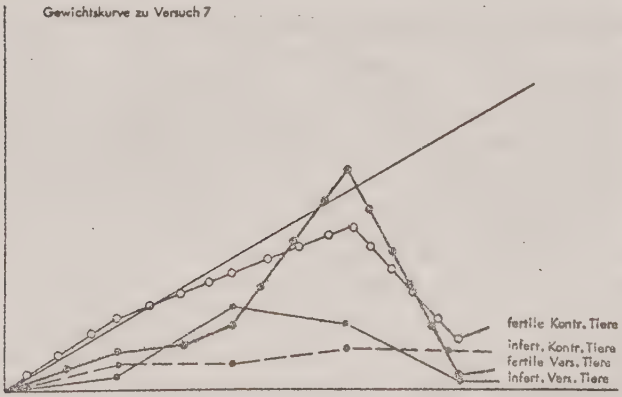

Abb. 8: Gewichtskurvenverlauf Versuch 7.

Achter Versuch:

Hier wurde Durenat in 3-fach therapieadäquater Dosierung gegeben (5,1 mg Durenat pro/die 14 Tage lang pro 1oo g Ratte).

Es handelt sich auch hier um 1o Versuchs- und 1o Kontrolltiere, wovon bei den Versuchstieren 6 (6o%) und bei den Kontrolltieren 7 (7o%) warfen. Die Gesamtwurfmenge betrug bei den Versuchstieren 35 und bei den Kontrolltieren 57 Jungtiere, d.h. pro Muttertier bei den Versuchstieren 5,8 und bei den Kontrolltieren 8,1.
Bei den Versuchstieren wurde eines tot geboren = 2,9%, bei den Kontrolltieren fünf = 8,8%.
Bei den Versuchstieren ging eines (928) vorzeitig ein. Die Jungtiere wurden beobachtet. Die postnatale Sterblichkeit lag bei den Jungen der Versuchsgruppe bei 8,8% und bei denen der Kontrollgruppe bei 13,3%.

Weiterhin wurden auch hier alle Muttertiere seziert und eine Anfärbung der Schläuche vorgenommen.
Es handelte sich bei den Versuchstieren um insgesamt 4o Implantationsstellen, also insgesamt 5 Resorptionen, 2 davon bei den Tieren, die nicht warfen.
Bei den Kontrolltieren ergaben sich 66 Implantationen, also 9 Resorptionen, hier bei dreien, die nicht warfen.
Das Durchschnittsgeburtsgewicht lag bei den Jungen der Versuchsgruppe bei 5,3 g und bei denen der Kontrollgruppe bei 5,1 g.

Auch die Gewichtskurven ergaben recht aufschlußreiche Verläufe. Die Kurve der Versuchstiere, die später warfen, verlief knapp unterhalb der Normgrenze in typischer Weise mit Anstieg und ent-

sprechendem Abfall zum Wurfdatum. Die der werfenden Kontrolltiere verlief in gleicher Weise, allerdings höher und teilweise oberhalb der Normgrenze. Die Kurve derjenigen Tiere, die nicht implantierten, verlief entweder unterhalb oder oberhalb der Null-Linie wellenförmig ohne typischen Anstieg und Abfall, wohingegen die Kurven derjenigen Tiere sowohl im Kontroll- als auch im Versuchsbereich, die nach der Anfärbung resorbierten und nicht warfen, anfänglich einen typischen Gewichtskurvenverlauf zeigten, der fast synchron mit der Versuchs- und Kontrolltiergruppe verlief und dann bereits Ende der zweiten Woche wieder abfiel. Es ließ sich also anhand der Gewichtskurven ebenfalls annehmen, daß Resorptionen stattgehabt hatten und in besonders gelagerten Fällen (solche, in denen nur implantiert und resorbiert, nicht aber geworfen wurde) die Vermutung äußern, daß die Resorption im Verlaufe der zweiten Woche bis zum Ende der zweiten Woche statthatte, so daß der Gewichtsabfall am Ende der zweiten Woche eintrat.

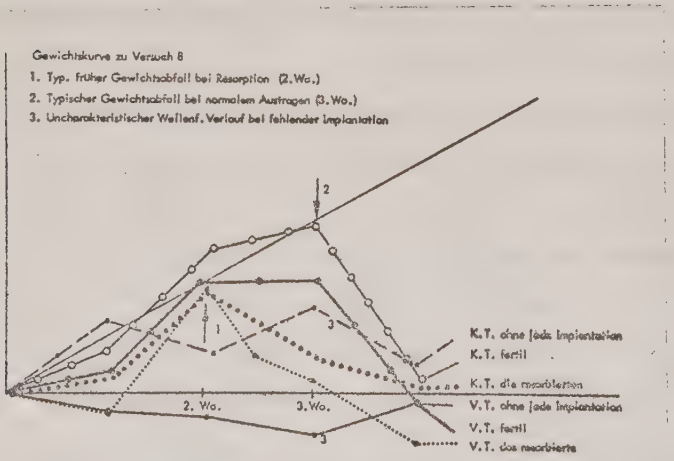

Abb. 9: Gewichtskurvenverlauf Versuch 8.

Neunter Versuch:

Hier wurden 1o Versuchstiere mit der 3-fach therapieadäquaten Dosierung mit Erycin behandelt (5,1 mg Erycin pro/die 14 Tage lang pro 1oo g Ratte).

Dem gegenüber standen 1o Kontrolltiere. Von den Versuchstieren warfen 8 = 8o%, von den Kontrolltieren 6 = 6o%. Die Gesamtwurfzahl betrug bei den Versuchstieren 75, bei den Kontrolltieren 54. Auf jedes Muttertier kamen bei den Versuchstieren 9,4 Jungtiere und bei den Kontrolltieren 9,o Jungtiere. Der Totgeborenenanteil betrug bei den Versuchstieren 6 = 8%, bei den Kontrolltieren 3 = 5,5%. Während des 14-tägigen Beobachtungszeitraumes der Jungtiere, ergab sich eine Sterblichkeitsrate bei den Versuchstieren von 8,7% und bei den Kontrolltieren von 11,8%. Die Geburtsgewichte lagen im Durchschnitt bei den Versuchstieren bei 5,9 und bei den Kontrolltieren bei 6,2 g.

Bei der Sektion wurden wieder alle Versuchs- und Kontrolltiere seziert und die Schläuche angefärbt. Die Implantationen wurden ins Verhältnis zu den Würfen gesetzt. Dabei zeigte sich, daß bei den Versuchstieren nur 7 Resorptionen vorlagen. Bei 9 Tieren waren Implantationsstellen nachweisbar. Die Schläuche waren klinich makroskopisch ödematös verändert und zeigten teilweise hellere und dunklere Bezirke. Das 1o. Tier hatte nicht geworfen, zeigte auch keine Implantationsstellen. Hier waren die Schläuche wesentlich kleiner, farblich nicht auffällig verändert. Es ergibt sich hier also durchaus eine Vergleichbarkeit des makroskopischen Zustandes der Schläuche mit den färberisch bestehenden Resorptionen.

Bei den Kontrolltieren fanden sich 61 Implantationen, gegenüber 54 Würfen. Bei mehr als der Hälfte der Fälle, bei denen eine Implantation erfolgt war und eine Resorption stattfand, fanden wir erweiterte Schläuche, die stärker vaskularisiert waren, oft auch mit kleineren Einschnürungen und helleren und dunkleren Bezirken unterbrochen.

Der Verlauf der Gewichtskurven, sowohl der Versuchs- als auch der Kontrolltiere, zeigte einen ganz typischen Verlauf. Einen wellenförmigen Verlauf zeigten die resorbierenden bzw. vollkommen infertilen Kontroll- und Versuchstiere.

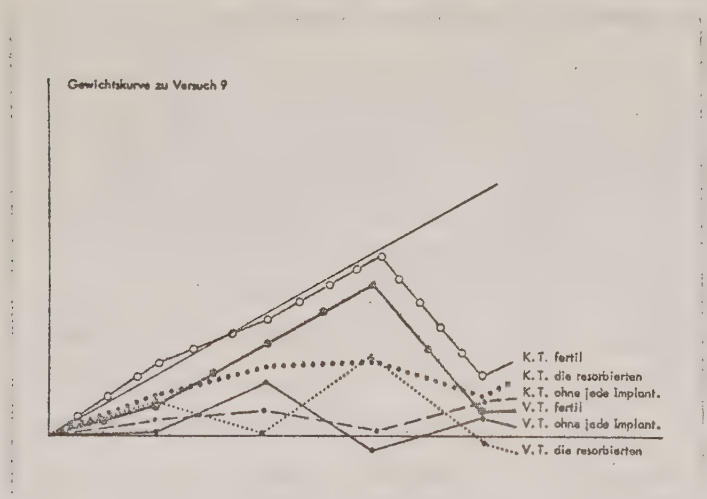

Abb. 1o: Gewichtskurvenverlauf Versuch 9.

Zehnter, elfter und zwölfter Versuch:

Nachdem im Vorversuch die einzelnen Medikamente nur in der 3-fach therapieadäquaten Dosierung getestet wurden, erfolgte nun innerhalb jeder Versuchsgruppe für jedes Medikament eine 1-fache, 3-fache und 5-fache therapieadäquate Dosierung. Jeder Versuchsgruppe stand ein Kontrollkollektiv von 1o unbehandelten Tieren gegenüber.

Zehnter Versuch:

Es handelt sich hier um die 1-fach, 3-fach und 5-fach therapieadäquate Daraprim-Dosierung (o,17 mg Daraprim oder o,5 mg Daraprim oder o,85 mg Daraprim pro die, 14 Tage lang pro 1oo g Ratte).

Es zeigte sich dabei, daß bei den Versuchstieren mit 1-facher Dosierung 1 Tier 9 Junge warf, bei höherer Dosierung mit 3-fach und 5-fach Daraprim warfen die Muttertiere nicht mehr. Mißbildungen wurden in diesem Versuch nicht festgestellt. Der Totgeborenenanteil war gleich O.

Das Geburtsgewicht war 6 g im Mittel.

Von den 1o Kontrolltieren warfen 6 = 6o%, insgesamt 4o Junge, 6,7 pro Muttertier. Der Totgeborenenanteil betrug 1 = 2,5%. Die Sterblichkeitsrate lag bei den Versuchstierenjungen mit der 1-fachen Daraprimdosierung bei 11,1%, bei den Kontrolltierjungen bei 5,1%.

Die Entwicklung der jungen Tiere in der behandelten Gruppe war recht unterschiedlich.

Durch Sektion und Anfärbung wurden die Implantationsstellen festgestellt. Bei den Tieren der 1-fachen Daraprimdosierung

fanden sich in 8 Fällen 47 Implantationsstellen, in 2 Fällen eindeutig keine. Bei denen mit einer 3-fachen Daraprimdosierung fanden sich in 7 Fällen 35 Implantationsstellen, 3 Tiere waren eindeutig nicht tragend gewesen.

Bei den Tieren mit der 5-fachen Daraprimdosierung hatten in 1o Fällen die Tiere implantiert. Es ergaben sich hier insgesamt 69 Implantationsstellen. Es wurde weder in der Gruppe der 3-fachen noch in der Gruppe der 5-fachen Daraprimdosierung ein Junges geworfen. Die Zahl der Implantationen ist hier gleichzusetzen mit den Resorptionen. Dem entsprach auch, wie in Vorversuchen geschildert, der makroskopische Befund bei der Sektion. Die Schläuche waren entweder durch dunklere oder hellere Partien aufgeteilt, stark aufgetrieben, ödematös oder insgesamt groß, hingegen in Fällen, in denen eindeutig keine Implantationen nachgewiesen werden konnten, die Schläuche klein und zierlich vorlagen. Hingegen zeigten sich bei den Kontrolltieren 44 Implantationen, also nur 4 Resorptionen, und zwar bei 6 Tieren.

Bei 8 Tieren der Versuchsgruppe 1 zeigten sich von 47 Implantationen 38 Resorptionen. Diese Zahl ist bereits recht hoch. Deutlich ist das Ergebnis allerdings bei Versuchsgruppe 3 und 5, wo es nicht mehr zum Wurf kam, sondern vollkommen resorbiert wurde.

Da bei einer Resorption, verteilt auf 9 Tiere, von denen aber beispielsweise 4 garnicht trächtig waren, also auch keine Resorptionen hatten, ein verfälschtes Ergebnis entsteht, auch innerhalb der Reihen, wurden die Prozentzahlen der Resorptionen

multipliziert mit der Prozentzahl der tragenden Tiere. Damit ergibt sich ein vergleichbarer Quotient innerhalb der Gruppen, d.h. je höher der Quotient ist, desto höher ist also auch die Zahl der Resorptionen. Der günstigste Quotient ergibt sich hier mit 545 für die Kontrolltiere, der ungünstigste Quotient mit 1o.ooo für die 5-fach therapieadäquatbehandelten Versuchstiere.

Tabelle 12: Übersicht über den Versuch 1o.

Dosierung	tragende Tiere	n.trag. Tiere	werfende Tiere	Wurfzahl	Implantationen	Resorption	Quotient = % der Resorp. x % der trag. Tiere
Da 1-f.	8	2	1	9	47	38 = 8o,6o%	6.448
Da 3-f.	7	3	o	o	35	35 =1oo,oo%	7.ooo
Da 5-f.	1o	o	o	o	69	69 =1oo,oo%	1o.ooo
Kontr.	6	4	6	4o	44	4 = 9,o9%	545

Die Gewichtskurve verlief unterhalb der Normgrenze aber in etwa typisch bei den Kontrolltieren, wobei hier nicht mehr differenziert wurde zwischen den Kontrolltieren, die warfen oder nicht warfen, sondern die Gesamtkontrolltierkurve aufgezeichnet wurde. Die drei anderen Kurven hatten ihren Kulminationspunkt am Ende der zweiten Woche erreicht und fielen dann ab, offenbar der Zeitpunkt der Resorption.

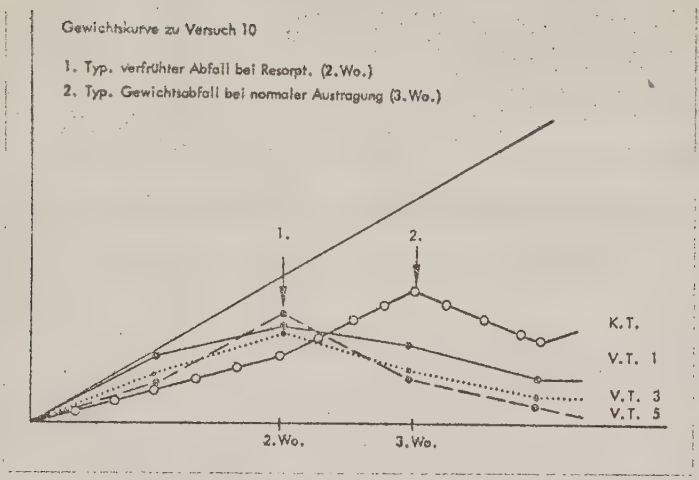

Abb. 11: Gewichtskurvenverlauf Versuch 1o.

Elfter Versuch:

In gleicher Weise wird in diesem Versuch in 1-fach, 3-fach und 5-fach therapieadäquater Dosierung Durenat angewendet (1,7 mg oder 5,1 mg oder 8,5 mg pro die, 14 Tage lang pro 1oo g Ratte).

In der 1-fach therapieadäquaten Gruppe warfen 5 von 1o Versuchstieren = 5o%. Die Gesamtwurfzahl betrug 51, davon war 1 Tier totgeboren = 1,9%. Mißbildungen lagen keine vor. Die Sterblichkeit in der Gruppe 1 betrug 6%. In dieser Gruppe war in 7 Fällen der Sektionsbefund mit der Implantationsanfärbung übereinstimmend.

In der zweiten Untergruppe, der 3-fach therapieadäquaten Durenat-Anwendung, warfen von 1o Tieren ebenfalls 5 = 5o%.

Bei einer Wurfzahl von 53 war keine Totgeburt zu vermerken. Mißbildungen wurden ebenfalls keine festgestellt.
Die Sterblichkeit betrug in dieser Gruppe 7,6%. Auch hier waren in 7 Fällen Sektionsbefund und Anfärbung übereinstimmend.

In der 3. Untergruppe, der 5-fach therapieadäquaten Anwendung von Durenat, warfen von 1o Tieren 6 = 3o%. Bei 36 Würfen war keine Totgeburt zu vermerken, ebenfalls wurde keine Mißbildung festgestellt. Die Sterblichkeitsrate lag hier bei 16,7% relativ hoch. Die Entwicklung der Tiere war uneinheitlich.

Die Kontrollgruppe von 1o Tieren zeigte bei 7 Tieren, also in 7o% der Fälle, Würfe. Insgesamt wurden 42 Tiere, davon 2 tot, das entspricht = 4,8%, geboren. Die Sterblichkeitsrate lag hier bei 5%. Beim Vergleich untereinander ergibt sich, daß es offenbar keine Rolle spielt, wie hoch Durenat dosiert wird. Von der Fertilität wird nichts eingebüßt.

Tabelle 13: Übersicht über den Versuch 11.

Dosierung	trag. Tiere	n. trag. Tiere	werfende T.	Würfzahl	Implantation.	Resorption	Quotient = % der Res. x % der trag. Tiere
Durenat 1-f.	6	4	5	51	59	8 = 13,5%	81o
Durenat 3-f.	7	3	5	53	72	19 = 26,3%	1.841
Durenat 5-f.	8	2	6	36	87	51 = 58,8%	4.7o4
Kontr.	1o	o	7	42	49	17 = 27,o%	2.7oo

Die Durchschnittsgeburtsgewichte der Jungtiere lagen bei der Untergruppe 1 bei 5,6 g, Gruppe 2 bei 6 g, Gruppe 3 bei 5,7 g und in der Kontrollgruppe bei 5,8 g. Die Gewichtskurve zeigte bei den Tieren aus der Versuchsgruppe 5 einen typischen Verlauf, während sie in den Gruppen 1 und 3 bereits nach der 2. Woche absank. Einen gleich typischen Verlauf zeigte auch die Gewichtskurve der Kontrolltiere.

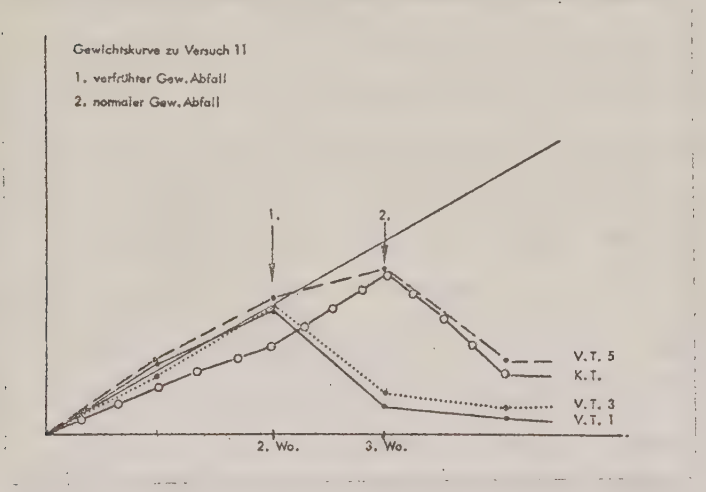

Abb. 12: Gewichtskurvenverlauf Versuch 11.

Zwölfter Versuch:

Hier wurde in 1-fach, 3-fach und 5-fach therapieadäquater Dosierung Erycin gegeben (1,7 oder 5,1 oder 8,5 mg pro die, 14 Tage lang pro 1oo g Ratte).

In der Gruppe 1 warfen von 1o Tieren 5 = 5o%. Die Gesamtwurfzahl betrug 33, pro Muttertier 6,6. Davon waren 3 tot geboren, das entspricht 9%. Das durchschnittliche Geburtsgewicht betrug hier 5,8 g. Die Sterblichkeitsrate lag hier bei 3,3%.

In der 2. Versuchsgruppe warfen von 1o Tieren 8 = 8o%.
Die Wurfzahl betrug 78, also 9,6 pro Muttertier.
Der Totgeborenenanteil war = 0. Das durchschnittliche Geburtsgewicht lag bei 5,8 g, die Sterblichkeit bei 6,4%.

In der 3. Gruppe warfen von 1o Tieren 5 = 5o%.
Die Gesamtwurfzahl 23 verteilte sich auf die Muttertiere mit 4,6. Der Totgeborenenanteil betrug 3 = 13%. Das durchschnittliche Geburtsgewicht lag bei 6,2 g. Die Sterblichkeit innerhalb des Beobachtungszeitraumes von 14 Tagen betrug 1o%.

In allen 3 Gruppen wurden keine Mißbildungen beobachtet, ebenso auch nicht in der Kontrollgruppe.
Hier waren 1o Tiere angesetzt, von denen 7 = 7o% warfen.
Die Gesamtwurfmenge betrug 52, also 7,4 pro Muttertier.
Der Totgeborenenanteil betrug 4 = 7,7%. Das durchschnittliche Geburtsgewicht lag bei 5,9 g. Die Sterblichkeitsrate lag bei 4,2%.

In der Gruppe 2 und 3, also in der 3-fach und der 5-fach therapieadäquaten Erycin-Dosierung gingen 4 Versuchstiere (312, 331, 311, 35o) ein.

Tabelle 14: Übersicht über den Versuch 12.

Dosierung	tragende Tiere	n.tragende Tiere	werfende Tiere	Wurfzahl	Implantationen	Resorption	Quotient = % der Resorp. x % der trag. Tiere
Erycin 1-fach	7	3	5	33	42	9 = 21,3%	1.491
Erycin 3-fach	8	2	8	78	84	6 = 7,1%	568
Erycin 5-fach	8	2	5	23	43	2o = 46,5%	3.72o
Kontr.	8	2	7	52	6o	8 = 13,3%	1.o64

Die Gewichtskurve verlief höchst typisch nur bei den Kontrolltieren. Bei den Versuchstieren lag die Kulmination früher in der 2. Woche.

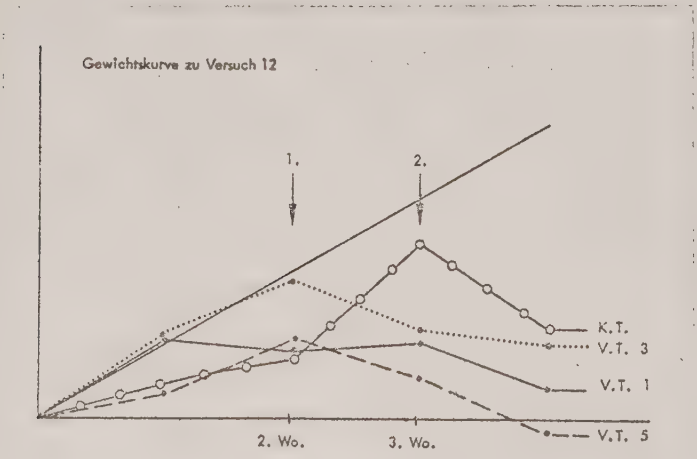

Abb. 13: Gewichtskurvenverlauf Versuch 12.

V. Zusammenfassende Betrachtung und Diskussion der Versuchs-Ergebnisse

In einem früheren Versuch (88) war eine teratogene Wirkung des Daraprims und eines Sulfonamids nicht sicher nachgewiesen worden, da sich kein signifikanter Unterschied zwischen Versuchs- und Kontrolltieren ergab. Nun sind gerade bezüglich der Fertilität diese Ergebnisse signifikant. Die durchschnittliche Fertilität aller Kontrolltiere lag bei 7o,4%, beim Basisversuch (Nr. 1), in dem die Tiere ebenfalls unbehandelt waren, sogar bei 87%. Ebenso lag die Wurfgröße pro Muttertier mit 7,2 der Gesamtkontrollen bzw. 6,2 des ersten Versuches, auch die Totgeborenenrate mit 5,38 bzw. 3,5 und das Durchschnittsgeburtsgewicht mit 5,6 als vergleichbarer Basiswert vor.

Gewichtskurvenverlauf:

Im ersten Versuch konnten wir bereits den verschiedenen Verlauf bei Gewichtskurven bei tragenden und nicht tragenden Tieren zeigen. Diese Kurven wurden bei jedem Versuch erneut aufgestellt und bestätigten einheitlich, daß der Kurvenverlauf bei eindeutig fertilen und austragenden Tieren einen typischen Anstieg bis etwa zum Ablauf der dritten Woche zeigte und dann während der Wurfzeit langsam wieder abfiel; der Gewichtsabfall war bei dem einzelnen Tier abrupt, jedoch für das Gesamtkollektiv infolge Streuung der Wurftermine weniger steil.

Die Gewichtskurve verlief im Anstieg nahe jener der Literatur entnommenen Normkurve (2o g Gewichtszunahme pro Woche).

Kurven, die diesen typischen Verlauf nicht zeigten, die entweder mit wesentlich zu geringem wöchentlichen Anstieg erfolgten oder wellenförmig verliefen, sprachen für eine Störung der Fertilität. Hierbei beobachtete man in späteren Gewichtskurven (vgl. Abb. 9, 11, 12, 13) einen Kurvengipfel am Ender der zweiten Woche, also einen verfrühten Abfall, typisch für solche Tiere (sowohl in der Kontroll- als auch in der Versuchsgruppe), die zwar implantierten, dann aber resorbierten; in Versuch 8 und 9 wurden diese Tiergruppen einzeln in ihrem Gewichtskurvenverlauf aufgeführt (vgl. Abb. 9, 1o).

In Kenntnis dieses Kurvenverhaltens läßt sich also für die undifferenziert aufgeführten Versuche 1o und 11 bereits für die jeweilige Versuchstiergruppe beim Auftauchen eines verfrühten Gewichtsabfalles die Vermutung auf Resorptionen stellen, was dann später noch durch die erhobenen Anfärbebefunde bestätigt wird.

Die Gewichtskurve stellt also vorwiegend bei differenzierter Aufstellung für einzelne Tiergruppen (werfende, resorbierende und solche, die überhaupt nicht implantiert hatten) einen brauchbaren Parameter dar.

Fertilität:

Diese lag im Mittel bei den Gesamtkontrollen bei 7o,4 und streute um diesen Wert von 55,2 bis 87%. Der Fertilitätsmittelwert aller Versuchstiere lag bei 35,8% und streute von 0 - 8c%. Bei isolierter Betrachtung beider Fertilitätsmittel-

werte stellen wir fest, daß dieser bei den Versuchstieren erheblich niedriger als bei den Kontrolltieren liegt, und zwar nur halb so hoch. Es ist dies aber noch keine sichere und zweifelsfreie Aussage, denn die Streuungen überlappen sich doch erheblich; schließlich waren Versuchsreiben dabei, die eine Fertilität von 0 oder nur 1o% aufwiesen.

Bei Betrachtung aller Versuche untereinander kann man sagen, daß in den Fällen, in denen die 3 Medikamente kombiniert zur Anwendung kamen, nur der 1-fach therapieadäquaten Dosierung die Fertilität erhalten blieb. Insbesondere zeigt der Versuch 2, daß sie hier bei den Kontrolltieren mit 55,2% niedriger als bei den Versuchstieren (65%) lag; wahrscheinlich ein zufälliges Ergebnis, zumindest aber innerhalb der Streuungsbreite in den zum Vergleich herangezogenen Gesamtkontrollen.

Erstmals in der 3-fach therapieadäquaten, kombinierten Anwendung trat dann bei den Versuchstieren ein Fertilitätsergebnis von 0% auf gegenüber einem normalen Kontrollkollektiv (67%). Die anderen Medikamente zeigten vergleichsweise in der Einzelaustestung in 3- und 5-fach therapieadäquater Dosierung (Versuch 8 Durenat 6o%, Versuch 9 Erycin 8o%, Versuch 11 und 12 Durenat und Erycin in 3- und 5-facher Dosierung) keinen solch signifikanten Fertilitätsabfall. So war es im zugehörigen Versuch 7 bei 3-fach therapieadäquater isolierter Daraprimverabreichung nur zu einer 1o%igen Fertilität gekommen. Daß es sich hierbei um Mißbildungen handelte, wird im folgenden noch diskutiert.

Unzweifelhaft fällt gerade im Versuch 7, 8, 9 vergleichsweise untereinander bei den einzelnen Medikamenten der erhebliche Fertilitätsrückgang auf, auch im Hinblick auf die gleichzeitig mitgeführten Kontrollen. Hier ist Daraprim in einer die Therapiegrenze überschreitenden Dosierung als schädigende Noxe verdächtig.

Signifikanzprüfung (1o4):

Von 1o Versuchstieren warf im Versuch 7 eines = 1o%, von 1o Kontrolltieren im gleichen Versuch 7 = 7o%. Rechnerisch besteht eine Signifikanz nicht, wenn

$$3\,\sigma\,D > p\,D \quad \text{sind.}$$

Sie ist gegeben, wenn

$$3\,\sigma\,D < p\,D \quad \text{ist.}$$

Für p D, die Differenz der relativen Häufigkeiten, gilt

$$p\,1 - p\,2.$$

σ D errechnet sich seinerseits in der folgenden Weise

$$\sigma D = \pm \sqrt{P \times Q \; \frac{N_1 + N_2}{N_1 \cdot N_2}}$$

In dieser Gleichung bedeutet

σ D = Differenz der mittleren Abweichungen der beiden zu vergleichenden relativen Häufigkeiten.

N1 Anzahl der Fälle der ersten Reihe.

N2 Anzahl der Fälle der zweiten Reihe.

P1 In Prozenten ausgedrückte relative Häufigkeit der ersten Reihe.

P2 In Prozenten ausgedrückte relative Häufigkeit der zweiten Reihe.

$$P = \frac{N1 \cdot p1 + N2 \cdot P2}{N1 + N2}$$

$$Q = 100 - P$$

Danach lautet in unserem Fall

$$P = \frac{10 \times 10 \times 10 \times 70}{20} = 40$$

$$\sigma D = \pm\sqrt{40 \times 60 \quad \frac{10 \times 10}{100}}$$

$$\sigma D = \pm 22$$

$$3\sigma D = 66$$

Demnach ist: $66 > 60$

$3\sigma D > p D$

Wir haben also keine Signifikanz in dieser Gruppe im Vergleich der Versuchstiere gegenüber den Kontrolltieren.

Tabelle 15: Übersicht über alle Versuchsergebnisse.

Tierzahl	Versuchsanord.	es warfen	Wurfgröße	Totgeb.	Geb.Gew.	Mißbild.	Sterblichk. Rate
51	Kontrollen	11 - 87 %	6,2	3,5 %	-	keine	-
2o	Vers.Tiere	13 - 65 %	8,8	7,o %	5,4 g	keine	6,6%
2o	Kontrollen	11 - 55,2%	7,7	7,o8%	5,o g	keine	15,1%
3o	Vers.Tiere	o - o %	o	-	-	-	-
15	Kontrollen	1o - 67 %	6,3	6,3 %	5,5 g	keine	8,5%
6	Vers.Tiere (Da 5-f. sep.)	o - o %	-	-	-	-	-
6	Vers.Tiere (Da.1o-f. sep.)	o - o %	-	-	-	-	-
15	Kontrollen	1o - 67 %	6,3	6,3 %	5,5 g	keine	8,5%
1o	Vers.Tiere (ohne Medikation)	8 - 8o %	9	6,8 %	5,9 g	keine	1o,3%
156	Gesamtkontr.	11o - 7o,4%	7,2	5,38%	5,6 g	keine	1o,7%
2o	Vers.Tiere (3-f.Komb.)	o - o %	-	-	-	-	-
1o	Kontrollen	8 - 8o %	6,9	o	5,4 g	keine	12,7%
1o	Vers.Tiere (Da.3-f. sep.)	1 - 1o %	11,o	72,7%	4,o g	ja 1oo%	-
1o	Kontrollen	7 - 7o %	7,6	7,6%	5,8 g	keine	-
1o	Vers.Tiere (Du. 3-f. sep.)	6 - 6o %	5,8	2,9%	5,3 g	keine	8,8%
1o	Kontrollen	7 - 7o %	8,1	8,8%	5,1 g	keine	13,3%
1o	Vers.Tiere (Erycin 3-f.sep.)	8 - 8o %	9,4	8,o%	5,9 g	keine	8,7%

Forts. Tabelle 15: Übersicht über alle Versuchsergebnisse.

Tierzahl	Versuchsanordnung	es warfen	Wurfgröße	Totgeburten	Geb.Gewichte	Mißbildungen	Sterblichkeitsrate
1o	Kontrollen	6 - 6o %	9,5	5,5 %	6,2 g	keine	11,8 %
1o	Vers.Tiere (Da. 1-fach sep)	1 - 1o %	9	o %	6,o g	keine	11,1 %
1o	Vers.Tiere (Da. 3-fach sep)	o - o %	-	-	-	-	-
1o	Vers.Tiere (Da. 5-fach sep)	o - o %	-	-	-	-	-
1o	Kontrollen	6 - 6o %	6,7	2,5 %	5,7 g	keine	5,1 %
1o	Vers.Tiere (Du. 1-f. sep)	5 - 5o %	1o,2	1,9 %	5,6 g	keine	6,o %
1o	Vers.Tiere (Du. 3-f. sep)	5 - 5o %	1o,6	o %	6,o m	keine	7,6 %
1o	Vers.Tiere (Du. 5-f. sep)	6 - 6o %	6,o	o %	5,7 g	keine	16,7 %
1o	Kontrollen	7 - 7o %	6,o	4,8 %	5,8 g	keine	5,o %
1o	Vers.Tiere (Erycin 1-fach sep)	5 - 5o %	6,6	9 %	5,8 g	keine	3,3 %
1o	Vers.Tiere (Erycin 3-fach sep)	8 - 8o %	9,6	o	5,8 g	keine	6,4 %
1o	Vers.Tiere (Erycin 5-fach sep)	5 - 5o %	4,6	13 %	6,2 g	keine	1o %
1o	Kontrollen	7 - 7o %	7,4	7,7 %	5,9 g	keine	4,2 %

Die weiteren Untersuchungen der einzelnen Medikamente in 1-facher, 3-facher und 5-facher Dosierung ergeben bei Durenat und Erycin keine Dosisabhängigkeit im Hinblick auf die Fertilität, wie die Übersichtstabelle zeigt.

Hingegen ist bereits bei der 1-fachen therapieadäquaten isolierten Daraprimanwendung im Versuch 1o die Fertilität nur 1o% im Vergleich zu 6o% bei den Kontrolltieren. Sie wird gleich O bei 3- und 5-fach therapieadäquater Daraprimanwendung. Bereits in der Kombinationsbehandlung hat der Versuch 6, der eigentlich eine Wiederholung des Versuchs 3 darstellt, ein gleiches Ergebnis gebracht. Versuch 3 war es eigentlich gewesen, weswegen wir erneut in Versuch 6 noch einmal die Kombination und in allen weiteren Versuchen die isolierte Testung aufgriffen.

Tabelle 16: Versuch 3 und 6 im Vergleich untereinander.

Versuchsanordnung		Tierzahl	fertil	Gr.d.Wurfs	Geb.Gew.	Totgeb.Ant.	Mißbildungen	Sterblichkeitsrate
Vers. 3	Vers.	3o	o - o %	o	-	-	-	-
	Kontr.	15	1o - 67 %	6,3	5,5	6,3	o	8,5 %
Vers. 6	Vers.	2o	o - o %	o	-	-	-	-
	Kontr.	1o	8 - 8o %	6,9	5,4	o	o	12,7 %

Es fällt hier neben anderen gleichlautenden Ergebnissen, wie Wurfgröße, Geburtsgewicht und Sterblichkeitsrate, auch in beiden Fällen die völlige Infertilität auf.

Zur weiteren Klärung der fertilitätsstörenden und damit embryotoxischen Wirkung des Daraprims haben wir aus den Einzeluntersuchungen größere Versuchsgruppen gebildet; es wurden hierzu aus allen Versuchen folgende Tiergruppen herangezogen:

Die Gesamtkontrollen,
die gesamten Tiere, die ausschließlich mit Erycin behandelt waren,
sämtliche Tiere, die ausschließlich mit Durenat behandelt wurden und weiter
alle Tiere, die Daraprim in 3- und mehrfacher Dosierung isoliert und ebenso auch in 3- und mehrfacher Dosierung kombiniert behandelt worden waren.
Daraus ergibt sich dann folgende Übersicht:

Tabelle 17: Übersicht über Versuchsgruppen, insbesondere isolierter und kombinierter Daraprimbehandlung.

Versuchsanordnung	Tierzahl	fertil	Gr.d.Wurfs	Geb.Gewicht	Totgeb.Ant.	Mißbild.
Daraprim 3- und mehrf. i.Kombin.	5o	o - o % o				
Daraprim 3- und mehrf. separat	42	1 -2,4%	11	4	72,7%	total
Daraprim gesamt	92	1 -1,1%	11	4	72,7%	total
Durenat gesamt	3o	56,8%	7,5	5,6	o,97	o
Erycin gesamt	3o	7o,o%	7,9	5,9 – 6	7%	o
Gesamtkontrolle	156	7o,4%	7,2	5,6	5,38	o

Hierdurch wurde die Tierzahl pro Gruppe größer, die Fehlerquote geringer. Bei 5o Tieren, die mit Daraprim in 3- und mehrfacher Dosierung in Kombination behandelt worden waren, ergab sich eine Fertilität von 0%. Bei 42 mit separater mit 3- und mehrfacher Daraprimdosierung behandelten Tiere warf eines = 2,4%. Insgesamt wurden bei 92 Tieren, die so mit Daraprim behandelt waren, eine Gesamtfertilität von 1,1% gesehen. Demgegenüber lag die Gesamtgruppe Durenat mit 56,8% und mit Erycin 7o% sowie die der Gesamtkontrollen mit 7o,4% vor. Die Signifikanzberechnung ergibt nun folgendes:

Von 156 Kontrolltieren warfen 11o, von 92 3- und mehrfach mit Daraprim behandelten Tiere warf eines.

$$p\,D = 69{,}3$$

$$D = \pm\sqrt{44{,}7 \cdot 55{,}3 \cdot \frac{248}{14352}}$$

$$D = \pm 6{,}54$$

$$3 \sigma D = 19{,}62$$

$$19{,}62 < 69{,}3$$

also:

$$3 \sigma D < p\,D$$

= signifikant.

Das gleiche bestätigt auch der X^2-Test (P e a r s o n), eine parameterfreie Untersuchungsmethode.

$$X^2 = N \frac{((a_{11} \cdot a_{22}) - (a_{12} \cdot a_{21}))^2}{a_1 \cdot a_2 \cdot A_1 \cdot A_2}$$

$$X^2 = N \frac{((91 \cdot 11o) - (1 \cdot 46))^2}{92 \cdot 156 \cdot 111 \cdot 137}$$

$$X^2 = N \cdot o{,}45$$

$$x^2 = 99{,}2$$

$$99{,}2 > 9$$

also:

$$x^2 > 9 = \text{signifikant.}$$

Das Ergebnis ist also signifikant. Im Verhältnis zu den Gesamtkontrollen ist der Fertilitätsrückgang bei den mit 3- und mehrfach therapieadäquater Daraprimdosierung behandelten Tiere statistisch als signifikant zu werten.

Wurfgröße und Geburtsgewicht:

Diese schwankt pro Muttertier von Versuch zu Versuch erheblich zwischen Werten von o bzw. 4,6 und 11.
Selbst innerhalb der Kontrolltiere lagen die Schwankungen zwischen 6,o und 9,5. Eine Aussage war von hier nicht zu gewinnen, ebensowenig wie vom Geburtsgewicht, das sich praktisch immer zwischen den Normgrößen 4 - 6 g bewegte; selbst bei den später noch zu erwähnenden mißgebildeten Tieren.

Totgeborenenrate und Sterblichkeit:

Sie lag sehr hoch bei 3-fach isolierter Daraprimanwendung im Versuch 7 mit 72,7%. Da es sich hier nur um 1 Muttertier bzw. nur um 11 Jungtiere handelte, auf die diese Prozentzahl bezogen wird, ist diesem Wert zunächst keine Bedeutung beizumessen im Vergleich zu den anderen Werten, sicher aber in der Hinsicht, daß hier Mißbildungen und Lebensinsuffizienz gekoppelt waren. Die Sterblichkeitsrate lag über den ganzen Versuch verteilt zwischen 3,3 und 2o,4%. Auch hier war keine Aussage bezüglich eines Medikamentes zu erhalten. Auffällig war allerdings, am

Beispiel der Gruppe 11 und 12 aufgezeigt, daß mit ansteigender Dosierung von Durenat und Erycin die Sterblichkeit innerhalb der zwei Beobachtungswochen zunahm (vgl. Tabelle 15 und 18).

Interessant war auch, daß die Sterblichkeitsrate bei gleich hoher Dosierung einzelner Medikamente in verschiedenen Versuchsgruppen annähernd in gleicher Höhe lag (vgl. hierzu Vers. 8 und 9, jeweils 3-fach therapieadäquate Dosierung von Erycin und Durenat, zu der 3-fachen therapieadäquaten Dosierung Erycin, Durenat in Versuch 11 und 12).

Tabelle 18: Vergleich der Sterblichkeitsrate von Jungtieren.

	Sterblichkeit	
	Versuch 11 und 12	Versuch 8 und 9
Durenat 3-fach	7,6%	8,8%
Erycin 3-fach	6,4%	8,7%

Die Frage, ob hier nicht doch mit steigender Verabreichung von Durenat oder Erycin während der Gravidität, zwar keine Mißbildung, aber eine steigende Lebensinsuffizienz und damit eine vergrößerte Sterblichkeitsrate postnatal bei den Jungtieren induziert wird, bleibt offen.

Mißbildungen:

Abgesehen von den besprochenen Lebensinsuffizienzen fanden wir morphologisch faßbare Mißbildungen von 1 Muttertier in Versuch 7 mit der isolierten 3-fach therapieadäquaten Daraprimdosierung. Dieses Tier, dessen Gewichtsanstieg völlig normal verlief, warf 11 Junge, davon 8 tot mit einer Minusvariante des Unterkiefers.

Die Tiere waren insgesamt kleiner als sonst geworfene Rattenjungen, obwohl das Geburtsgewicht noch innerhalb der Normgrenzen lag.

Die angefertigten fotografischen Aufnahmen lassen die äußerlich sichtbare Formveränderung des Gesichtsschädels erkennen.

Abb. 14: Frisch geworfenes, mißgebildetes Rattenjunges.

Die daraufhin angefertigten weichen Röntgenaufnahmen zeigten die Veränderung im Unterkieferbereich im Vergleich zu einem Normaljungen vom gleichen Wurftag.

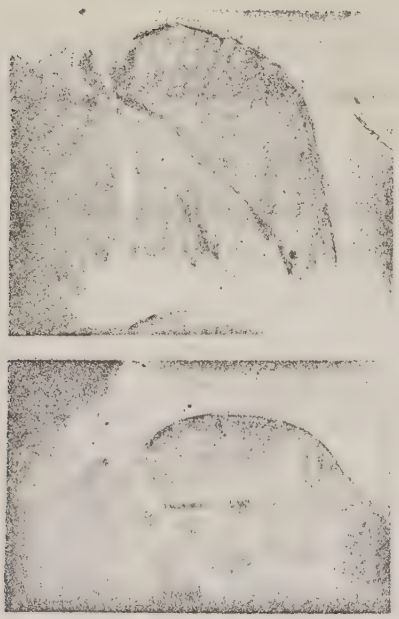

Abb. 15: Röntgenaufnahmen von dem Gesichtsskelett eines normalen (o.) und eines mißgebildeten Rattenjungen (u.).

Für dieses Ergebnis wird innerhalb des Versuches 7 die Signifikanz berechnet:

Hier waren in der Behandlungsgruppe 11 mißgebildete Junge geworfen worden, bei gleichzeitig 53 Jungen ohne Mißbildung bei der Kontrollgruppe:

$$P = 15{,}7$$

$$p\ D = 100$$

$$D = 12$$

$$3\ D = 36$$

demzufolge:

$$36 \quad 100$$

$$3\ D \quad p\ D$$

Somit ist auch dieses Ergebnis signifikant.

Aus der Literatur ist die Spontanmißbildungsrate verschiedener Ratten- und Mäusestämme bekannt. So beträgt diese für Albinoratten nach G r a u w i l e r o,4%; insgesamt bewegte sie sich bei den Ratten zwischen o,4o6 und o,58%; bei den Mäusen liegt sie beispielsweise mit 1,45% höher (41).

Im Verhältnis zu allen Jungtieren, deren Mütter mit Daraprim behandelt wurden (113), ergibt sich für die aufgetretenen Mißbildungen (11) keine Signifikanz.

Nach dem X^2-Test ergibt sich beispielsweise

$$6{,}99 < 9$$
$$= \quad \text{nicht signifikant}$$

bzw. nach dem strengen Differenzenverfahren

$$8{,}55 > 7{,}86$$
$$3\,\sigma\,D > P\,d$$
$$= \quad \text{nicht signifikant.}$$

Fassen wir die Tiergruppen kleiner, d.h., betrachten wir nur die Jungtiere, die aus Versuchen stammen, in denen die Muttertiere mit der 3- und mehrfachen Daraprimdosierung behandelt wurden, so ergibt sich hier:

$$11{,}85 < 78{,}6$$
$$3\,\sigma\,D < p\,D$$
$$= \quad \text{signifikant.}$$

Damit ist das Ergebnis einer 3- und mehrfach therapieadäquaten Daraprimdosierung statistisch signifikant; es handelt sich aber hier um eine kleine rechnersiche Gruppe, so daß im Hinblick auf

die Gesamttiere einschließlich der Kontrollen das Auftreten von 11 Mißbildungen durchaus spontan bedingt sein könnte. Hier stört allerdings die Tatsache, daß die Mißbildung bei einem einzigen Muttertier so gehäuft auftrat. In gleicher Weise äußerte sich T h. v o n K r e y b i g (83) vom Strahlen-biologischen Institut der Universität München zu diesen Ergebnissen, wonach das "nicht nur vereinzelte Auftreten von Mißbildungen" darauf hinweise, "daß die Mißbildungen nicht spontan kommen, sondern durch die Behandlung induziert sein müssen". Nach seiner Erfahrung treten Brachygnatien als spontane Mißbildung nur in o/oo-Größenordnungen auf, während in teratologischen Versuchen in der embryonalen Entwicklungsphase zwischen dem 12. und 14. Tag mandibulare Defekte regelmässig gesehen werden (83).

Auch zu der Tatsache, daß einerseits Mißbildungen, andererseits Resorptionen festgestellt wurden, wird berichtet, daß Substanzen, in bestimmten Entwicklungsstadien gegeben, teratogen wirken können, in früheren Stadien verabreicht, Resorptionen erzeugen. Aber auch die Erhöhung einer teratogen wirksamen Dosis kann die Frucht abtöten. Andererseits sind auch, wie von K r e y b i g mitteilte, Substanzen gefunden worden, die die Frucht töten, aber keine Mißbildung erzeugen (86).

Im Tierversuch hat also Daraprim in einer 3- und mehrfach therapieadäquaten Dosierung bei Ratten vom Stamm B D I entweder zu einer völligen Resorption oder, wie in einem Falle dieses Versuches, zum gehäuften Auftreten einer Brachygnatie geführt. Die Tatsache der Resorptionen entnehmen wir den Gewichtskurvenverläufen, dessen Normtypus studiert und dargestellt wurde, der klinischen Beobachtung und Palpation, dem makroskopischen Sektionsbefund und der Anfärbung der Implantationsstellen; die

statistische Signifikanz dieser Ergebnisse wurde jeweils aufgeführt.

E. Zusammenfassung und abschließende Beurteilung.

Es wurden in dieser Arbeit zunächst Ursachen und Mechanismen der Teratogenese eingehend dargestellt neben einem kurzen Überblick über die Einteilung der resultierenden Schäden nach G o e r t t l e r. Insbesondere wurde auf die noch nicht geklärte Wirkungsweise peristatischer Faktoren hingewiesen und die Bedeutung der endogenen Fehlanlage durch Chromosomenaberrationen sowie die Bedeutung der Mutation für die Fortpflanzung des Lebens erwähnt.

Einige der infektiösen und physikalisch-chemischen Noxen wurden genannt, sodann auf das Krankheitsbild der Toxoplasmose und seine Problematik für die Schwangerschaft sowie die Vielzahl der Behandlungsvorschläge eingegangen.

Problem und Sinn des Tierexperimentes, die methodische Gestaltung und Beschreibung unserer Versuchsanordnung leiteten zum eigentlichen experimentellen Teil über. Hier wurde die mögliche teratogene Wirkung von Daraprim, Durenat, Erycin, einer der vielen Behandlungsvorschläge für die Toxoplasmose, an 212 Versuchstieren mit insgesamt 589 Jungen untersucht.

Dabei zeigte die Anwendung einer einfach therapieadäquaten kombinierten Dosierung aller 3 Medikamente keine fruchtschädigende Wirkung. In 3- und mehrfacher Dosierung kam es

bei Daraprim zu einer signifikanten Fertilitätsminderung; es wurden bis auf 1 Fall keine Jungen mehr geworfen. Hierbei handelte es sich um einen Wurf von 11 Mißbildungen (Brachygnatien) von einem Muttertier. Die Zahl der aufgetretenen Mißbildungen war im Vergleich zur mitlaufenden Kontrolle statistisch signifikant.
Im Hinblick aber auf den Gesamtversuch bestand die Möglichkeit, daß es sich um Mißbildungen im Rahmen der Spontanrate handelte. Es sprach dagegen allerdings die Tatsache, daß sie so gehäuft bei einem Muttertier vorlag. Ebenso war bei der 3- und mehrfachen Daraprimtherapie der Totgeborenenanteil recht hoch, was als dysfunktionelle Entwicklungsstörung aufzufassen wäre.

Es fiel außerdem eine gewisse Parallelität zwischen steigender Dosierung (auch bei Durenat und Erycin) und postnataler Sterblichkeitsrate auf, für die sich aber keine sichere Signifikanz bot.

In unserem Tierversuch hat also Daraprim in einer 3- und mehrfach therapieadäquaten Dosierung bei Ratten vom Stamm B D I entweder zu einer völligen Resorption von Feten geführt oder in einem Fall zum gehäuften Auftreten einer Brachygnatie.

Gibt es schon innerhalb verschiedener Tierspezies differente Empfindlichkeit für bestimmte teratologische Noxen (41), so grundsätzlich zwischen Tier und Mensch. Die Ergebnisse erlauben somit keine präzise Voraussage. Beim Extrapolieren von Versuchsergebnissen von Tieren auf den Menschen muß man

sich bewußt sein, daß manche im Tierexperiment kontrollierbare Faktoren sich beim Menschen sehr unterschiedlich verhalten. Es spielen dauernd wechselnde Faktoren, wie Ernährungsgewohnheiten, Infektionen, hormonaler Zustand, Umwelt, Rasse, psychische Störungen, eine entscheidende Rolle. Gesicherte Erkenntnisse können erst aus der klinischen Arbeit resultieren. Eine Bestätigung der Unbedenklichkeit eines Medikamentes ist erst gegeben, wenn genügend klinische Beweise umkomplizierter Therapie-Erfolge an schwangeren Frauen vorliegen.

Für uns ist aber jede tierexperimentell erfahrene Bedenklichkeit eines Medikamentes, gleichgültig, ob es sich um kleinste morphologische Veränderungen oder um vermehrte Resorptionen handelt, ernst zu nehmen. Allgemein gilt, daß Tierversuche, die in irgendeinem Organismus schädigende Einflüsse eines zu prüfenden Medikamentes erkennen lassen, die Einführung desselben in die Humanmedizin in Frage stellen. Ein weiterer wesentlicher Betrachtungspunkt ist die bekannte Toxizität des Daraprims; es gehört in die Reihe der Antimetaboliten, kann damit also erheblich in den Zellstoffwechsel eingreifen. Anläßlich der 35. Tagung der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie in München im Oktober 1964 wurde über diese mögliche teratogene Wirkung des Daraprims anhand dieser Ergebnisse bereits berichtet (vgl. Selecta VI (1964)).

Rückkehrend zur eigentlichen Problematik ist bei zwar hohem Durchseuchungsgrad der gesamten Bevölkerung die Häufigkeit einer Toxoplasmose-Infektion während der Schwangerschaft eine Seltenheit, insbesondere wissen wir bezüglich des Infektionsmodus, daß die Möglichkeiten keineswegs so mannigfaltig sind, wie man sie sich anfangs unter dem Kontakt mit Haustieren vorgestellt hat. Die Indikation zur Therapie ist streng, vorwiegend im Einklang mit deutlichen Titerveränderungen zu stellen und vor dem Hintergrund der möglichen medikamentösen Teratogenese zu prüfen.

Wir glauben, daß auf Grund der chemisch bekannten Toxizität des Medikamentes und nach diesen tierexperimentellen Ergebnissen bei vorsichtiger Interpretation für menschliche Verhältnisse dennoch im Hinblick auf die möglichen schweren Folgen vor einer Einnahme des Daraprims während der Gravidität zumindest im entscheidenden ersten Trimester gewarnt werden muß.

F. Literaturverzeichnis.

1. Alexander, M. — Toxoplasmose Wissen und Praxis, 35, (1964), 3 - 23

2. Altromin-R-Diät — Prospekt der Fa. Altrogge, Futtermittel - Lage/Lippe

3. Anderson, R.C. Lee, C.C. Worth, H.M. Harris, P.N. — Pharmacology and Toxicology of Propionyl Erythromycin Ester Lauryl Sulfate J.Amerc. Pharmaceut. Ass. 48, (1959), 11:623

4. Arbab-Zadeh, A. — Der Beitrag tierexperimenteller Untersuchungen zur Klärung der Schuldfrage im Fall der Thalidomid (Contergan)-Schäden Med.Klin. 52, (1964), 2797 - 2802

5. Bamatter, F. — Repercussions sur l'enfant des maladies infectieuses de la mère pendant la grossesse Bibl. paediat. 48, (1949)

6. Bayer — Mitteilungen über embryotoxische Versuche mit Sulfamethoxypyrimidin Brief vom 6.2.64, persönliche Mitteilung

7. Becker, V. — Probleme der pathologischen Anatomie der Placenta Mater.med. Nordmark, 22, (1970), 445- 455

8. Becker, V. — Funktionelle Morphologie der Placenta Verh.dtsch.Ges. Gynäk. 34, (1963), 3

9. Benirschke, K. Driscoll, S.G. — The pathology of the human placenta Springer, Berlin 1967

10. Bimez — Lancet III, (1963), 46

11. Bock, H.E. — Megaloblastische Anämien mit peripherer Mikro- und Makroplanie bei Daraprimbehandlung von Polycythaemia vera. Ärztl.Wschr. 15, (1960), 177

12. Brock, N. Wilk, W. — Zur Ernährung der Laboratoriumstiere Arzneim.Forsch. 11, (1961), 1071 - 1086

13. Brock, N. Kreybig, Th., von — Teratogenese als pharmakologisch-toxikologisches Problem Arzneim.Forsch. 14, (1964) 655 - 664

14. Brock, N. Kreybig, Th., von — Experimenteller Beitrag zur Prüfung teratogener Wirkungen von Arzneimitteln an der Laboratoriumsratte Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp.Path. u. Pharmakol. 249, (1964), 117 - 145

15. Bünger, P. Koch, G. — Klinische Untersuchungen mit 2-sulfanilamido-5-methoxypyrimidin Arzneim.Forsch. 11,(1961), 681 - 739

16. — Bundesgesetzblatt I, 533 u. 1076 Bundesgesetzblatt III, 2121 - 4) 2121 - 4 - 1) zit.n. 4 2121 - 5) 2121 - 5 - 2) 2121 - 3)

17. Bundesgesundheitsamt — Verhütung und Bekämpfung derr Toxoplasmose Merkbl. Nr. 2o, Februar 1964

18. Burchenal, J.B. Goetchius, S.K. Stock, C.C. Hitchings, G.H. — Cancer Research 12, (1952), 251 zit. n. 142

19. Brinsmade, A.B. Rübsaamen, A. — Zur teratogenetischen Wirkung von unspezifischem Fieber auf den sich entwickelnden Kaninchen-Embryo Beitr. path. Ant. 117, (1957), 154

20. Clarke, D.A.
Buckley, S.M.
Sternberg, S.S.
Stock, C.C.
Rhoads, C.P.
Hitchings, G.H.
Cancer Research
12, (1952), 255
zit. n. 142

21. Degenhardt, K.H.
Sinn und Ziel prospektiver Erhebungen
Rundschr. d.Kommission f. teratologische Fragen d.DFG vom 31.3.1964

22. Dem, I.
Spielt die Luesinfektion beim intrauterinen Fruchttod heute eine Rolle
Zbl. Gynäkol. 90, (1968), 240

23. Denck, H.
Die Bedeutung der modernen Langzeitsulfonamide für die Chirurgie
Wien.med.Wschr. 47, (1963), 876 - 879

24.
Toxoplasmose verantwortlich für Sehstörungen?
Dtsch. Ärztebl. 43, (1969) 2972

25. Di Paolo, J.A.
Kotin, P.
Overlap of Teratogenesis and Oncogenesis
Beilage: Fifth annual Meeting The Teratology Society, May 26 - 28, 1965 San Francisco California

26. Dudenhausen, I.W.
Saling, E.
Risikoschwangerschaft und Risikogeburt
Erfassung und Maßnahmen zur Mortalitätssenkung des Kindes
Mater. med. Nordmark 22, (1970), 313 - 331

27.
Durenat
Beilage der Fa. Schering und Bayer

28. Druckrey, H.
Danneberg, P.
Dischler, W.
Steinhof, D.
Reinzucht von 10 Rattenstämmen (BD-Stämme) und Analyse des genetischen Pigmentierungs-Systems
Arzneim.Forsch. 12,(1962), 911 - 919

29. Epstein, Chr., J. — Erbkrankheiten - Pathogenese immer biochemisch bedingt? Referat in Med.Tribune 41, (1968),

3o. — Erycinum Firmenbeilage der Fa. Schering zum Präparat Erycin

31. Eyles, D.E. Coleman, N. — "Tests of 2,4-diaminopyrimidines on toxoplasmosis" Public Health Reports 67,(1952), 249

32. Eyles, D.E. Coleman, N. — Synergistic effect of sulfadiazine and Daraprim against experimental toxoplasmosis in the mouse Antibiotics and Chemotherapy New York 3, (1953), 483

33. Eyles, D.E. Jones, F.E. — The chemotherapeutic effect of pyrimethamine and Sulfadiazine on toxoplasmosis of the Norway rat Antibiotics and Chemotherapy New York, 5, (1955), 731

34. Falco, E.A. Goodwin, L.G. Hitchings, G.H. Rollo, J.M. Russel, P.B. — Brit.J. Pharmacol. and Chemotherap. 6, (1951), 185

35. Föllmer, W. — Sulfonamide und Fruchtentwicklung Med.Welt, 2o,(1951), 53

36. Föllmer, W. — Der Einfluß von Sulfonamiden auf die Schwangerschaft Arch. F.Gynäkologie 179, (1951), 123

37. Förtsch, D. Dvorackova, J. — Toxoplasmose: Granulome im ZNS Selecta 51, (1971), 4157 ref.: Dtsch. med. Wschr. 95, (1973), 2362

38. Franke, H. — Neuere Ergebnisse auf dem Gebiet der Toxoplasmose Tgl.Prax. 1, (196o), 235

39. Frey, J.
Schubert, J.C.
Schubert, H.
Martin, H.
Ein Vergleich der megaloblastischen Markveränderungen nach Therapie mit Daraprim und bei perniziöser Anämie
Med.Klinik 59,(1964), 424

4o. Friedrichs, P.
Wirtz, S.
Klinische und experimentelle Ergebnisse mit dem Langzeitsulfonamid Durenat bei urologischen Infektionen
Med.Klinik 42, (1962), 1783- 1786

41. Frohberg, H.
Derzeitiger Stand der Arzneimittel-Toxikologie
Münchn.med.Wschr. 35, (197o) 1532 - 1543

42. Funk, H.
Kaiser, H.
Scheidle, E.
Voelker, K.
Weickert, O.
Probleme in der Behandlung innerer Krankheiten bei Schwangeren
Münchn.med.Wschr. 36, (1965) 1694 - 17o1

43. Garn, F.W.
Kimbel, K.H.
Verbleib und Ausscheidung von Depot-Sulfonamiden
Arzneim.Forsch. 11, (1961) 7o1 - 7o6

44. Giroud, A.
Lefebvres, J.
J.Arch. Française de Pediat. 8, (1951) 1

45. Goerttler, Kl.
Klassifizierung von Entwicklungsstörungen im Rahmen prospektiver Untersuchungen
Rundschr. d. Kommission f. teratologische Fragen der DFG 31.3.1964

46. Goerttler, K.L.
Über terminologische und begriffliche Fragen der Pathologie der Pränatalzeit
Virchow's Arch. path. Anat. 33o, (1957), 35

47. Goerttler Kl.
Die Ätiopathogenese angeborener Entwicklungsstörungen vom Standpunkt des Pathologen
Ant.Anz. 1o9, (196o/1961), 35

48. Goerttler, Kl.
Kurzer Abriß über die Orthologie und Pathologie der pränatalen Periode
Rundschr.d.Kommission f.teratologische Fragen d. DFG
31.3.1964

49. Goerttler, Kl.
Der pränatale Organismus als reagierendes Subjekt
Teratogenesis: Symposion, Basel 26./27.1o.1963
Bull.Schw.Akad.d.med.Wissensch. 2o, (1964), 336 - 356

5o. Golob, E.
Fischer, P.
Holzner, H.
Letaler Genotyp
Ref.: Wien.klin.Wschr. 81, (1969), 744
in Selecta 28, (197o), 255o

51. Goodwin, L.G.
Daraprim - clinical trails and pharmacology
46, (1952), 485

52. Günther, O.
Schutzimpfungen in der Schwangerschaft
Triangel 7, (1965), 71 - 76

53. Gurdon, J.B.
Genaktivität während der Embryogenese
Triangel 1o, (1971), 23 - 28

54. Haggenmüller, F.
Zur Frage intramuskulärer Erythromycin-Therapie
Die Medizinische 29/3o, (1956) 1o41

55. Haggenmüller, F.
Zur Therapie mit Erycin
Die Medizinische 41, (1955), 1445

56. Hamperl, H.
Lehrbuch der allgemeinen Pathologie und der pathologischen Anatomie
Springer, Berl., Göttg.Heidelb. (196o), 6o - 72

57. Harris and Ros
Lancet I, (1956), 1o45

58. Hartung, K.
Kontraindikation bei aktiven Schutzimpfungen
Die gelben Hefte, immunbiol. Information der Behring-Werke AG
17, (1969), 858 - 867

59. Hecht, G.
Junkmann, K.
Langecker, H.
Gloxhuber, Ch.
Harwart, A.
Wirtz, S.
Pharmakologie des 2-Sulfanilamido-5-methoxypyrimidins
Arzneim.Forsch. 11, (1961) 681- 739

6o. Hitchings, G.H.
Elion, G.B.
Vanderwerff, H.
Falco, E.A.
J.Biol.Chem. 174, (1948), 765

61. Hitchings, G.H.
Falco, E.A.
Elion, G.B.
Singer, S.
Arch. Biochem. and Biophys. 4o, (1952), 479

62. Hitchings, G.H.
Falco, E.A.
Vanderwerff, H.
Russel, R.B.
Elion, G.B.
J. Biol. Chem. 199, (1952), 43

63. Hitzenberger, G.
Spitzy, K.H.
Experimentelle und klinische Untersuchungen über ein neues Sulfonamid mit Depot-Charakter: Sulfamethoxydiazin
Med.Klinik 8, (1962), 31o - 313

64. Horstmann, H.
Knott, Th.
Scholtan, W.
Schraufstätter, E.
Walter, A.
Wörffel, U.
Beziehungen zwischen Struktur, Wirkung und Proteinbindung in der 2-Sulfanilamidopyrimidin-Reihe
Drug Research 11, (1961), 681 - 683

65. Hottinger, A.
Risiken therapeutischer Maßnahmen für die Frucht
Schweiz.med.Wschr. 5, (1963), 2o1 - 2o7

66. Hüter, K.A.
Diabetes mellitus und Gravidität
Die Therapie-Woche 1, (1968), ref.: Dtsch. Ärztebl. 37, (1968) 2oo3

67. Jost, A.
Désordres hormonaux et teratogenese
Teratogenesis: Symposion, Basel 26./27.1o.1963
Bull.Schw.Akad.d.med.Wissensch. 2o, (1964), 46o - 469

68. Isaaks, R. — J.Amer. med. Ass. 156, (1954), 1491

69. Jung, S. — Zucht und Haltung der wichtigsten Laboratoriumstiere VEB Gustav Fischer-Verlag, Jena 1958.

7o. Käser, H. — Ther. Umsch. 11, (1956), 241 zit.n. 93

71. Kanzow, U. Lenz, R. — Lymphknoten-Toxoplasmose Med.Welt, 3o, (1964), 16o1-16o4

72. Kaufmann, H.J. — Die Gefährdung Frühgeborener und Neugeborener durch Medikamente Dtsch.med.Wschr. 85, (196o), 1o9o - 1o93

73. Knörr, K. — Der heutige Stand der Mißbildungsforschung. Ein Rückblick auf die erste intern.Konferenz über angeborene Mißbildungen in London vom 17. - 2o.7.196o Dtsch.med.Wschr. 41, (1961), 1975 - 1979

74. Knörr, K. Knörr-Gärtner, H. — Gegenwärtige Schwerpunkte in der Mißbildungsforschung. Rückblick aufdie zweite intern. Konferenz über angeborene Mißbildungen in New York vom 14. - 19.7.1963 Dtsch.med.Wschr. 39, (1964), 2o92 - 2o99

75. Knott, Th. Kutzsche, A. Walter, A.M. — Antibakterielle Wirksamkeit des 2-Sulfanilamido-5-methoxypyrimidins Arzneim.Forsch. 11, (1961), 681 - 739

76. Kobyletzky, D. von — Perinatale Pharmakologie aus obstetrischer Sicht Medical tribune, 46, (1968), Beiheft

77. Koch, Fr. — Rötelnembryopathie Zschr.Diagnostik 4, (1969), 1o5 -1o7

78. Kopf, R.
Lorenz, D.
Salewski, E.
Der Einfluß von Thalidomid auf die Fertilität von Ratten im Generationsversuch über zwei Generationen
Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Path. u. Pharmak. 247, (1964), 121 - 135

79. Krahe, M.
Tierexperimentelle Untersuchungen über den Einfluß von Trenimon auf die embryonale Entwicklung der Ratte
Arch. f. Gynäk. 199, (1963), 141 - 15o

8o. Kreybig, Th. von
Kritische Phasen der Embryonal-Entwicklung bei der Ratte in ihrer Bedeutung für die Prüfung teratogener Wirkungen
Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp.Path. u. Pharmak. 247, (1964), 364

81. Kreybig, Th. von
Die Wirkung einer carcinogenen Methylnitroso-Harnstoff-Dosis auf die Embryonal-Entwicklung der Ratte
Zschr. f. Krebsf. 67, (1965), 46 - 5o

82. Kreybig, Th. von
Verschiedene Wirkmechanismen im teratologischen Experiment
Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp.Path. u. Pharmak. 251, (1965), 197

83. Kreybig, Th. von
Persönliche Mitteilung und Stellungnahme zu den Tierversuchen 6. Oktober 1965

84. Lampert, F.
Iatrogene Schäden
Med.Klin. 25, (1964), 1oo1-1oo8

85. Lamy, M.
Frézal, J.
The Frequency of Congenital Malformations
Congenital Malformations, papers and discussions, presented at the first international Conference, Lond., 196o
Lippincott, Philadelphia 1961, 34

86. Langer, H.
Habituelle Aborte und Toxoplasmose
Geburtshilfe und Frauenheilk. 17, (1957), 851

87. Langer, H.
Intrauterine Toxoplasma-Infektion
Georg Thieme-Verlag, Stuttgart, 1963

88. Linnig, H.P.
Versuche zur Ermittlung einer teratogenen Wirkung des Daraprims und des Supronals am Rattenstamm BDI
Diss. 1965 Homburg/Saar

89. Löffler, W.
Teratogenesis: Symposion, Basel 26.27.1o.1963
Bull.Schw.Akad. d.med.Wissensch. 2o, (1964), 31o - 311

9o. Lohmeyer, H.
Die Behandlung infektiöser Erkrankungen des Genitalsystems und der Harnwege mit dem Langzeitsulfonamid Sulfamethoxydiazin
Pharmacotherapia 1, (1963), 79 - 91

91. Loosli, R.
Theiss, E.
Methodik und Problematik der medikamentös-experimentellen Teratogenese
Teratogenesis: Symposion, Basel
Bull. Schw.Akad.d.med.Wissensch. 2o, (1964), 398 - 416

92. Maren, T.H.
Robinson, B.
Palmer, R.F.
Griffith, M.E.
Biochemial Pharmacologie 6, (196o), 21

93. Mayer, J.B.
Rieder, R.
Erfahrungen bei der Behandlung der kindlichen Toxoplasmose, im besonderen der monosymptomatischen Form
Ther. Gegenw. 1, (1961), 44 - 52
Ther. Gegenw. 2, (1961), 69 - 74

94. Mayer, J.B.
Der Einfluß des mütterlichen Diabetes auf das werdende Kind
Teratogenesis: Symposion
Bull.Schw.Akad. d.med. Wissensch. 2o, (1964), 3o5 - 621

95. Mc. Intosh, R.
Merritt, K.K.
Richards, M.R.
Samuels, M.H.
Bellows, M.T.
Pediatrics 14, (1954), 5o5
zit.na. 144

96. Michler, M.
Die Dysmelien und Amelien im Rahmen der antiken Mißbildungstheorien und ihr Einfluß auf Ambrois Paré
Med.Welt 24
(1964), 1339 - 1344

97. Miriam, G.
Willson, M.D.
The effect of maternal medications upon the fetus and the newborn infant
Amer.J. Obstetr. Gynec. 83,
(1962), 818

98. Nachtsheim, H.
Chromosomenaberrationen beim Menschen und ihre Bedeutung für die Entstehung von Mißbildungen, 1. Bericht;
Naturwissenschaften 46, (1959), 637

99. Nachtsheim, H.
Chromosomenaberrationen beim Menschen und ihre Bedeutung für die Entstehung von Mißbildungen, 2. Bericht;
Naturwissenschaften 47, (1960), 351

1oo. Nachtsheim, H.
Chromosomenaberrationen beim Menschen und ihre Bedeutung für die Entstehung von Mißbildungen, 3. Bericht;
Naturwissenschaften 49, (1962), 265

1o1. Nachtsheim, H.
Derzeitiger Stand der Mißbildungsforschung
Gesundheitsdienst 25, (1963), 447

1o2. Neel, I.V.
Amer. J. Human-Genetics
1o, (1958), 398
zit. n.144

1o3. Nelson, M.M.
Asling, C.W.
Evans, H.M.
J. Nutrition 48, (1952), 61

1o4. Neuss, O.
Statistik und Berechnung in der Medizin
Mater. med. Nordmark 17, (1965), 657 - 683

105. Nicolle, C.
Manceaux, L.
Sur un protozair nouveau du Gondi
Compt. send. Acad. d.sc., Par. 148, (1909), 369

106. Nusser, E.
Donath, H.
Zur Differentialdiagnose rheumatiformer Krankheitsbilder: Reaktivierung einer latenten Toxoplasmose
Med.Welt 1964, 2431

107. Pavan, C.
Struktur und Funktion der Chromosomen in heutiger Sicht
Triangel 6, (1965), 287 - 293

108. Philips, F.S.
Hamilton, L.D.
Clarke, D.A.
Sternberg, S.S.
Hitchings, G.H.
Cancer Research
12, (1952), 287

109. Piekarski, G.A.
Zit. n. 87

110. Pließ, G.
Pränatale Schäden
Ergebn. inn. Med. u. Kinderhk. 17, (1962), 264

111. Prakash, O.
Die Laboratoriumsdiagnose der Toxoplasmose
Triangel 10, (1971), 69

112. Preisler, O.
Der Blutspiegel des Antibiotikum Erythromycin nach peroraler Gabe und seiner Ausscheidung in der Muttermilch
Zbl. f. Gynäkol. 7, (1956), 255 - 259

113. Propping, P.
Genetische Aspekte der Fehlgeburt
Dtsch. Ärztebl. 15, (1972), 890 - 894

114. Referat
Tödliche Mutationen
Dtsch. Ärztebl. 25, (1969), 1851

115. Remington, J.S.
Jacobs, L.
Kaufmann, H.E.
Studies on Chronic Toxoplasmosis, The Relation of Infective Dose to Residual Infection and to the Possibility of Congenital Transmissionen
Amer.J. Ophthal. 46, (1958), 261
zit. n. 87

116. Remington, J.S.
Jacobs, L.
Melton, M.L.
Chronic Toxoplasma Infection in a Human Uterus
J. Parasit. 44, (1958), 587
zit. n. 87

117. Richards, I.D.G.
Brit. J. prev. soc. Med. 23, (1969), 218
zit. n. Selecta 32, (1970), 2660

118. Rieger, H.
Zur Frage der Toxoplasmosebehandlung
Zschr. Tropenmed. 11, (1960), 298

119. Rinsche, K.G.
Erfahrungen mit einem neuen Langzeitsulfonamid in der Urologie
Med. Mtlg. 4, (1963), 14 - 16

120. Rosenbauer, K.A.
Angeborene Fehl- und Mißbilddungen durch Medikamente
Aesthet. Med. 10, (1964), 299 - 325

121. Russel, L.B.
Russel, W.L.
J. Cellul. compl Physiol. 43, (1954), Suppl. I, 103
zit. n. 144

122. Runner, M.N.
Miller, J.R.
Congenital deformity in the mouse as a consequence of fasting
Anat. Rec. 124, (1956), 437

123. Sabin, A.B.
Feldmann, H.A.
Dyes and microchemical indicators of a new immunity affecting a protozoon parasite (Toxoplasma)
Science 108, (1948), 660

124. Sanger, V.L.
Chamberlain, D.M.
Chamberlain, K.W.
Cole, G.R.
Fassel, R.L.
Toxoplasmosis V. Isolation of Toxoplasma from Cattle
J. Amer. vet. med. Ass. 123, (1953), 87
zit. n. 87

125. Scheibenreiter, S.
Thalhammer, O.
Kindlicher Diabetes mellitus infolge fetaler Inselschädigung?
Auto-Referat
Mat.med. Nordmark 18, (1966), 314

126. Schering AG
Schreiben vom 9.3.1964
persönliche Mitteilung

127. Schiebler, T.H.
Kaufmann, P.
Über die Gliederung der menschlichen Placenta
Z.Zellforsch. 102, (1969), 242

128. Schiebler, T.H.
Kaufmann, P.
Neuere Vorstellung über Bau und Funktion der menschlichen Placenta
Mater. med. Nordmark 22, (1970), 456- 468

129. Schloßhauer, H.J.
Die Renaissance der mikrobiologisch wirksamen Sulfonamide
Med.Mttlg. 4, (1963)

130. Schmidtchen, A.
Erfahrungen bei der Behandlung infektiöser Erkrankungen
Ärztl. Praxis 21, (1962), 1258 - 1259

131. Schönfeld, H.
Seidl, S.
Experimentelle und klinische Erfahrungen mit einem neuen Sulfonamid in der Kinderheilkunde
Chemotherapia 3, (1961), 25 - 34

132. Scholtan, W.
Die Bindung der Langzeitsulfonamide an die Eiweißkörper des Serums
Arzneim.Forsch. 11, (1963), 707

133. Scholz, R.
Toxoplasmose: Gebärfähige behandeln
ref.: Prakt. Arzt 26, (1972), 7
in Selecta 11, (1973), 1032

134. Schwalbe, E.
Allgemeine Mißbildungslehre (Teratologie), eine Einführung in das Studium der abnormen Entwicklung
Fischer, Jena, 1960

135. Sievers, W.
Erfahrungen mit Erycin bei Säuglingen und Kleinkindern
Dtsch. med. Wschr. 25, (1955), 961

136. Smith, A.U.
The effects on foetal development of freezing pregnant hamsters
J. Embryol Exp. Morph. 5, (1957), 311

137. Stein, H.
Zur Behandlung bakterieller Infektionen in der Pädiatrie mit einem Langzeitsulfonamid
Med. Mttlg. 4, (1963), 16 - 18

138. Stephan, U.
Thomas, J.
Placenta-Anomalien und Fruchtentwicklung
Arch. Kinderheilk. 168, (1963), 266
zit. n. 12c

139. Thalhammer, O.
Die Toxoplasmose bei Mensch und Tier
W. Maudrich, Wien, 1957

14o. Thalhammer, O.
Die Diagnose und Behandlung einer Toxoplasmose in der Gravidität
Dtsch. med. Wschr. 7, (196o) 177

141. Thiersch, J.B.
Effect of Certain 2,4-Diaminopyrimidin-Antagonist of Folic Acid on Pregnancy and Rat Fetus
Proc. Soc. Exper. Biol. and Med. 87, (1954), 571

142. Töndury, G.
Embryopathien, über Wirkungsweise (Infektionsweg und Pathogenese) von Viren auf den menschlichen Keimling
Pathologie in Klinik und Einzeldarstellung Bd. 11
Springer-Verlag, Berlin-Göttingen, Heidelberg (1962)

143. Töndury, G.
Sitzungsprotokoll zum ersten Rundtischgespräch der DFG über "Orthologie und Pathologie" der pränatalen Periode des Menschen
24./25. Juni 1964 Frankfurt/Main

144. Töndury, G.
Aethiologische Faktoren bei menschlicher Mißbildung
Triangel 7, (1965), 9o - 1oo

145. Traut, H.
Die genetische Strahlengefährdung des Menschen
Naturwissenschaft und Medizin 22, (1968), 2o - 33

146. Vogel, Fr.
Lehrbuch der allgemeinen Humangenetik
Springer, Berlin-Göttingen-Heidelberg, 1961
zit. n. 88

147. Werthemann, A. — Allgemeine Einführung und Mißbildungen dus placentarer Beeinträchtigung
Teratogenesis: Symposion, Basel
Bull. Schw. Akad. d. med.Wissenschaften 2o, (1964), 313- 332

148. Wingate, M.B. — Anatomic studies on midtrimester abortions
Amer. J. Obst. Gyn. 1o2, (1968), 9o1

149. Wolf, A. Cowen, D. Paigé, E.A. — Human Toxoplasmosis: occurence in infants as encephalomyelitis, Verification by transmission to animals
Science, 83, (1939), 226

15o. Wollam, D.H.M. — Lancet II, (1962), 6o6

151. Zach, J. — Zur Wirkung der 2,4-diamino-5-p-chlorophenyl-6-äthylpyrimidins (Daraprim) auf das hämopoetische System
Klin.Wschr. 15, (196o), 177

152. Zinzius, J. — Beitrag zur Kenntnis einiger Nebenwirkungen nach Erythromycin
Zschr. Haut- u. Geschl.krkh. 19, (1955), 51

Für die freundliche Überlassung des Themas bedanke ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. H. Limburg.

Für weitere Hinweishilfen möchte ich Herrn Prof. Dr. med. Krahe, Herrn Dr. Th. von Kreybig, Strahlenbiologisches Institut München, Herrn Dr. Mornington von der Fa. Burroughs Wellcome & Co. und Herrn Dr. Schloßhauer von der Firma Bayer Dank sagen, im besonderen aber Herrn Prof. Dr. med. S.A. Tranekjer für Hinweise bei der Abfassung und Durchsicht.

Bei der technischen Ausführung danke ich den Angestellten des Tierlaboratoriums der Universitäts-Frauenklinik Homburg/Saar, für fotografische Arbeiten Herrn Dr. Hausmann und Herrn Dr. Thewes.

Ebenso möchte ich Frau Arnold und insbesondere meiner Frau Dank sagen.

Lebenslauf

Am 12.4.1939 wurde ich in Dortmund als Sohn des Kaufmannes Richard Finkbeiner und seiner Ehefrau Maria, geb. Brunswicker, geboren.

Von 1946 bis 1950 besuchte ich die Volksschule Bösperde/Westf. und danach von 1950 bis 1959 das Städtische Walram-Gymnasium in Menden im Sauerland.

Hier legte ich mein Abitur im Jahre 1959 ab.

Von 1959 bis 1963 studierte ich an der Universität Münster/Westf., wo ich auch das ärztliche Vorexamen ablegte.

Danach setzte ich mein Studium an der Universität des Saarlandes von 1963 bis 1966 fort und schloß es mit dem Staatsexamen am 17.8.1966 ab.

Die Approbation wurde mir nach 2-jähriger absolvierter Medizinal-Assistentenzeit im Sommer 1968 im Saarland erteilt. Nach Ableistung der vorgeschriebenen Weiterbildungszeit erfolgte dann am 1. Oktober 1972 die Anerkennung als Facharzt für Orthopädie.

Z.Zt. bin ich an der Berufsgenossenschaftlichen Unfallklinik Ludwigshafen tätig.